

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات جدید از ترکیبات هتروسیکلی شامل تیازول

نام دانشجو:

ملیحه مرادی

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

بهمن ۹۲

تقدیم به پدر و مادرم

که از نگاهشان صلابت

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم

تقدیم به برادران و خواهرانم

که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بودند

و وجودشان مایه دلگرمی من می باشد.

تشکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی اش توفیق داد تا این پایان نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه پویندگان و رهروان علم و دانش را خواهانم. اینک که حاصل همه تلاشها به ثمر رسید بر خود واجب می دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان نامه یاری نموده اند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر علی کیوانلو که از مشاوره و راهنمایی های بی شائبه ایشان بهره بردم.

همچنین از زحمات و راهنمایی های اساتید بزرگوار جناب آقایان دکتر محمد باخرد، دکتر مهدی میرزایی، دکتر سید علینقی طاهری و دکتر حسین نصر اصفهانی کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده ی شیمی آقایان مهندس مؤمنی، مهندس کلی و آقای اللهیاری قدردانی نمایم.

در پایان از دوستان خوبم منصوره حامدی، مرضیه نمازی، زینب فصاحت، شقایق سادات کاظمی، پریچهر غلامپور و تمام دوستان دیگری که همراهم بوده اند، یاد کرده و تشکر کنم.

تعهد نامه

اینجانب **ملیحه مرادی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات جدید از ترکیبات هتروسیکلی شامل حلقه تiazول** تحت راهنمایی دکتر **علی کیوانلو** متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است. مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

چکیده

هتروسیکل‌های شامل حلقه تiazول فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی متفاوتی دارند و به عنوان داروهای ضد تومور و آنتی باکتری و ضد التهاب و ضد کرم‌های روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تحقیق از هالوژن‌ها در سنتز تiazولو هتروسیکل‌ها استفاده شده است، تiazولو پیریمیدین، تiazولو تری‌آزین و تiazولو بنزوایمیدازول با به کار بردن تیو هتروسیکل‌ها و باز در حضور هالوژن‌ها در شرایط ملایم با بهره‌ی بالا سنتز شدند. ساختار ترکیبات سنتز شده بوسیله داده‌های طیفی HNMR و UV ثابت شده و مکانیسم قابل قبولی ارائه گردید، آسانی روش، شرایط ملایم، بهره‌ی بالا و مکان‌گزینی از جمله ویژگی‌های این روش است.

کلمات کلیدی: هالوژن، تiazول، حلقوی شدن.

۱-مقدمه.....	۲
۱-۱-حلقه افزایی.....	۲
۱-۲-حلقوی شدن ترکیبات استیلنی.....	۳
۱-۳-حلقوی شدن با هالوژن ها.....	۷
۲-بحث و بررسی نتایج.....	۱۶
۲-۱-بررسی سنتز ترکیبات.....	۱۸
۲-۱-۱-بررسی سنتز ۶-یدومتیل - ۳-متیل - $4H$ - تiazولو [c-۳،۲] [۴، ۲،۱] تری آزین - ۴-اون:.....	۱۸
۲-۲-۲-بررسی سنتز ۳-یدو متیل-۷-متیل تiazولو [a-۲، ۳] پیریمیدین - ۵- $(5H)$ -اون.....	۲۱
۲-۲-۲-بررسی سنتز ۶-برمو - ۳-برمومتیل-۷-متیل - تiazولو [a، ۲، ۳] پیریمیدین - ۵- $(5H)$ -اون.....	۲۳
۲-۲-۴-بررسی سنتز ۳-یدو متیل-۷-متیل-۳،۲-دی هیدرو $7H$ -تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین-۷-اون.....	۲۶
۲-۲-۵-بررسی سنتز ۳-یدومتیل تiazولو [a - ۲، ۳] بنزوایمیدازول.....	۲۷
۲-۲-۶-مکانیسم واکنش.....	۲۹
۲-۳-نتیجه گیری.....	۳۰
۲-۴-آینده نگری.....	۳۰
۳-بخش تجربی.....	۳۲
۳-۱-دستگاه ها.....	۳۲
۳-۲-مواد اولیه.....	۳۲
ضمیمه.....	۳۹
مراجع.....	۵۳

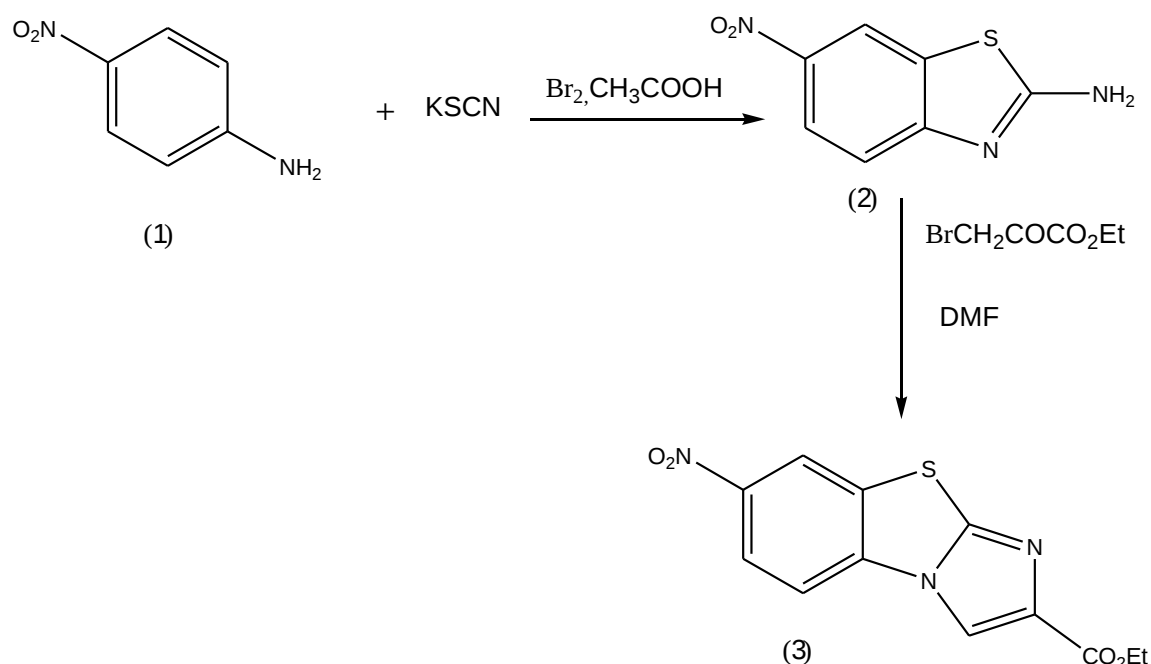
مقدمه

۱-مقدمه

۱-۱-حلقه افزایی

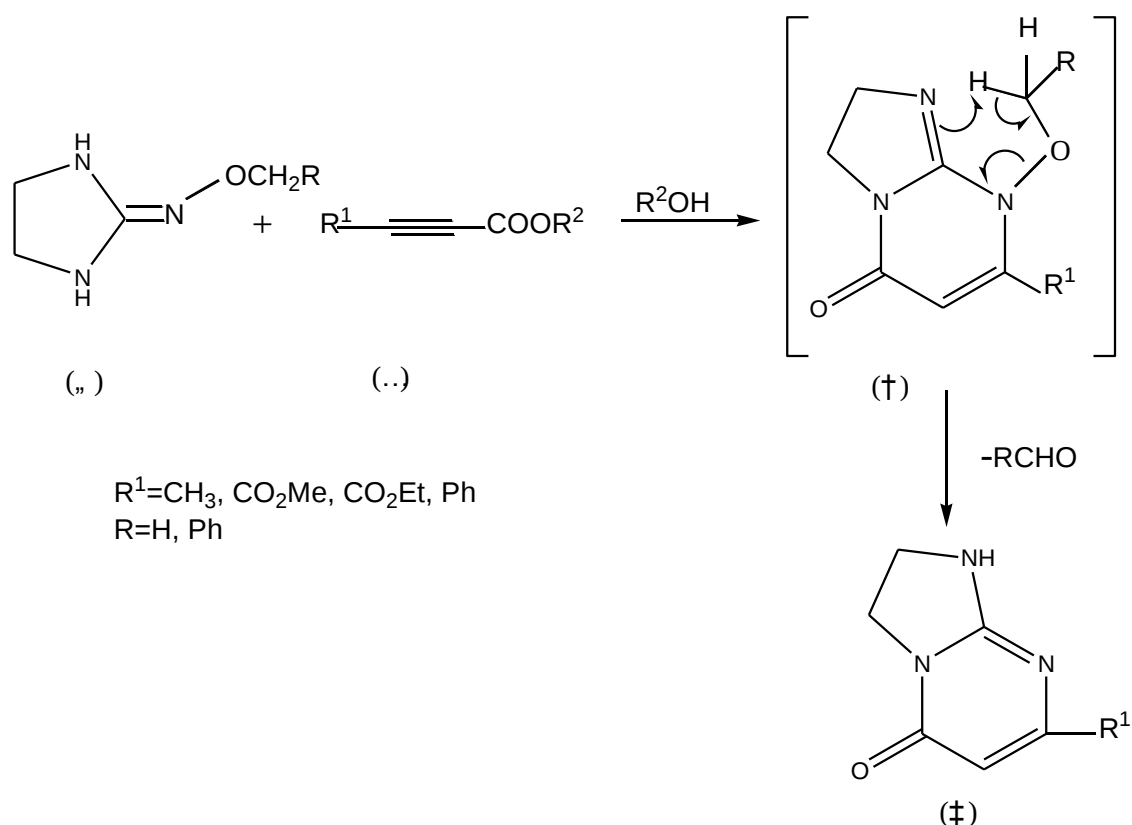
ترکیبات آلیسیکلی^۱ و ناجور حلقه ساختارهای اصلی هستند که اغلب در محصولات طبیعی، داروهای پزشکی و کشاورزی یافت می شوند. با توجه به اهمیت آن‌ها گزارش‌های زیادی مبنی بر روش‌های ساخت این ترکیبات حلقوی از طریق واکنش‌های حلقه زایی وجود دارد. از ویژگی‌های واکنش‌های حلقه زایی گزینش پذیری بالا است [۱].

برای مثال هنگامی که ۲-آمینو بنزوتیازول (۲) با اتیل برموپیروات در دی‌متیل‌فرماید وارد واکنش شود، [۲، ۳-*a*] ایمیدازو بنزوتیازول (۳) حاصل می‌شود که به عنوان ضدتومور در سرطان سینه، تخمدان، روده بزرگ و کلیه کاربرد دارد [۲].



¹-Alicyclic

همچنین گزارش شده است که از واکنش ۲-آلکوکسی ایمیدازولین (۴) با مشتقاتی از استیلن کربوکسیلات (۵) ترکیب ۲،۳-دی هیدرو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریمیدین-۵-*H* (۷) اون (۷) تولید می شود. این ترکیبات فعالیت بیولوژیکی متنوعی از خود نشان داده اند و از آن ها به عنوان داروی ضد درد و ضدالتهاب استفاده می شود. همچنین این ترکیبات در تهیه ی کنه کش ها بکار گرفته شده است [۳].

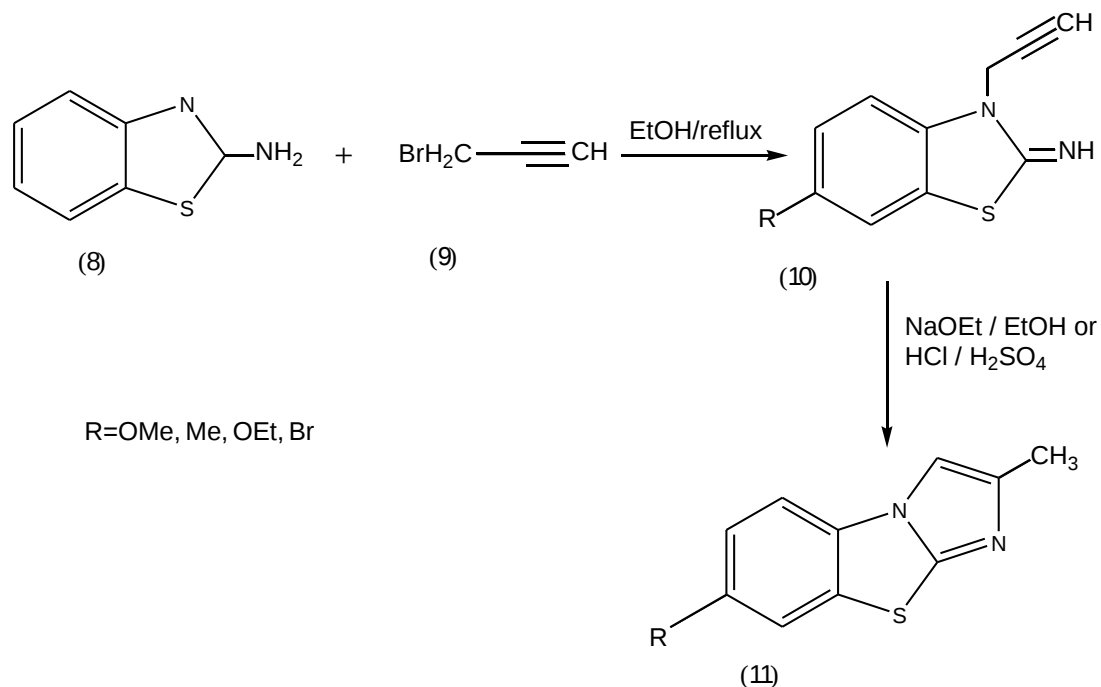


۱-۲- حلقوی شدن ترکیبات استیلنی

در سال ۱۹۹۷ تعدادی از ترکیبات متیل ایمیدازو[۱،۲-*b*] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۱) سنتز شدند و خواص بیولوژیکی آن ها مورد مطالعه قرار گرفت. در میان ترکیبات سنتز شده، متیل ایمیدازو[۱،۲-*b*] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۱) دارای خاصیت قارچ کشی می باشد که ابتدا در اثر واکنش ۲-آمینو [۳،۱] بنزوتیازول (۸)، ترکیب ۲-آمینو-۳-*b*-[۲-پروپینیل] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۰) تهیه شد. سپس

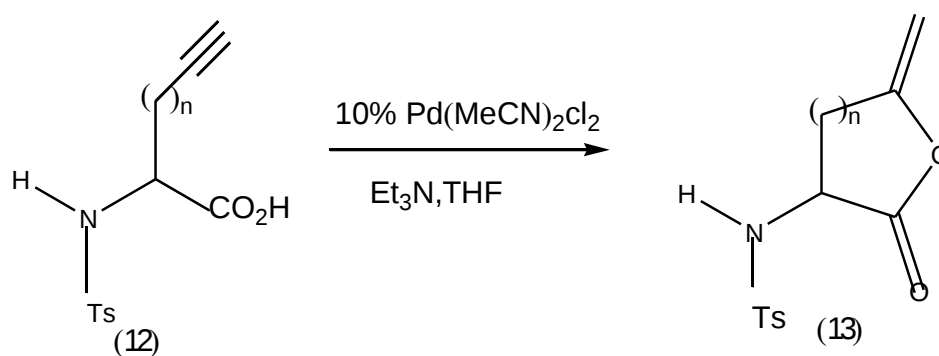
در محیط اسیدی (یا بازی)، محصول متیل ایمیدازو [۱،۲-b] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۱) سنتز گردید.

[۴]



در سال ۲۰۰۱ ترکیب استیلنی α -آمینو اسید حفاظت شده (۱۲) در مخلوطی از تتراهیدروفوران و

تری اتیل آمین در حضور کاتالیزگر پالادیوم (II)، α -آمینو لاکتون غیر اشباع (۱۳) را ایجاد کرد.

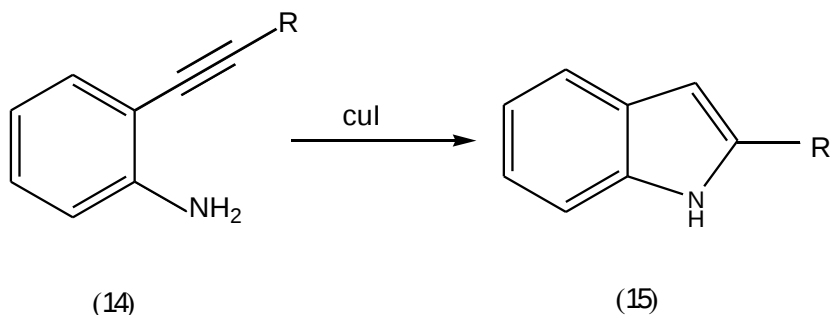


مکانیسم واکنش احتمالاً شامل فعال سازی الکتروفیلی پیوند سه گانه توسط پالادیوم (II) و به

دنبال آن حمله نوکلئوفیلی کربوکسیلات می باشد. [۵]

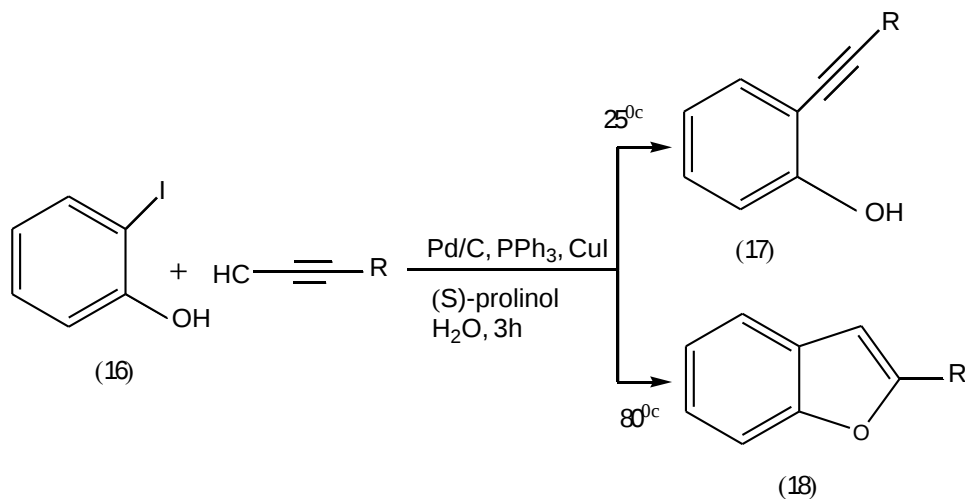
یک روش جالب برای حلقوی شدن ۲- آلکینیل آنیلین‌های (۱۴) استفاده نمک مس (I) می‌باشد،

که منجر به تولید ترکیب ایندول (۱۵) میشود. [۶]



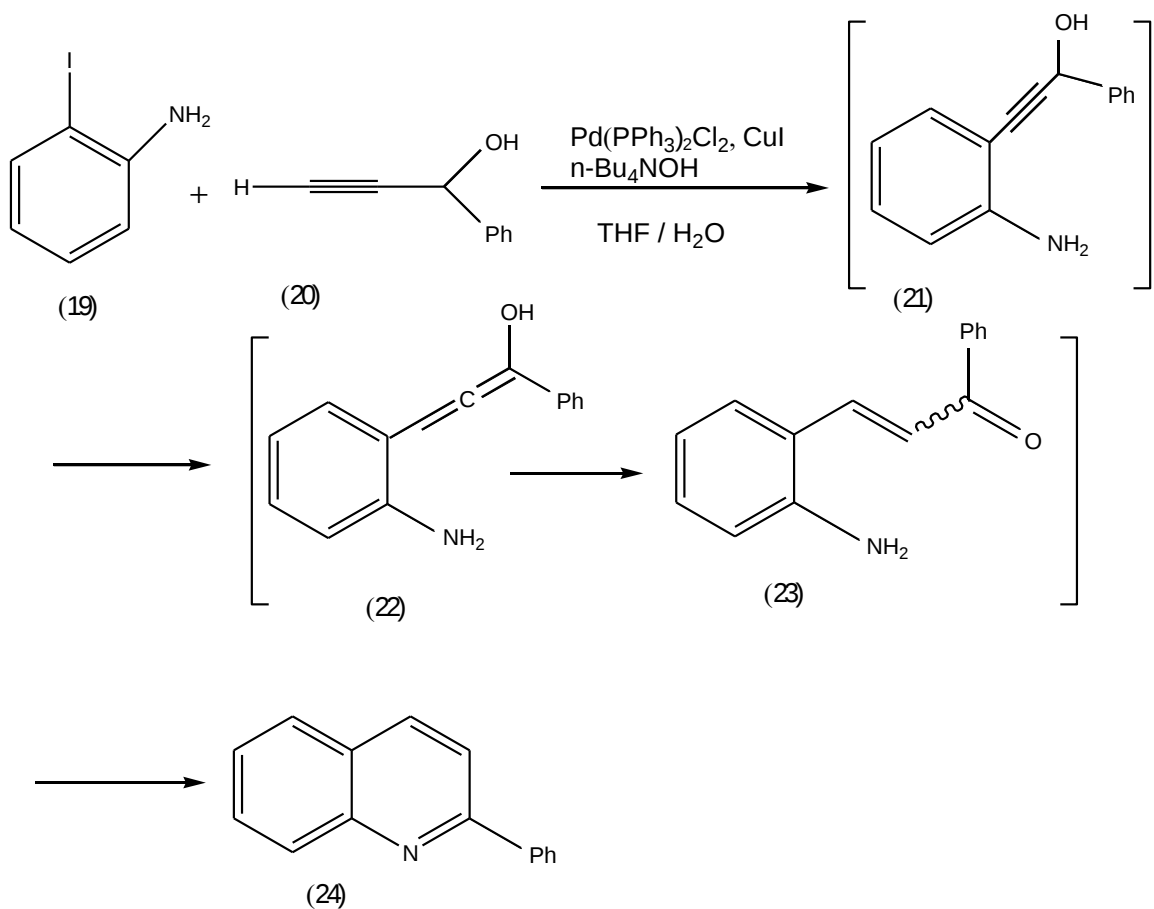
از واکنش ارتو یدو فنول (۱۶) با آلکین نهایی در حضور پرولینول در آب در دمای 25°C ، محصول غالب ارتو اتینیل فنول (۱۷) تولید می‌شود. هنگامی که دمای واکنش به 80°C رسانده شود محصول حلقوی بنزوفوران (۱۸) بدست می‌آید، که نتیجه حلقوی شدن واسطه‌ی (۱۷) به وسیله‌ی

کاتالیزگر مس(I) می‌باشد. [۷]



۲- یدو آنیلین (۱۹) با پروپازریل الکل (۲۰) تحت شرایط سونوگاشیرا در حضور محلول تترا n- بوتیل آمونیوم هیدروکسید واکنش داده و ۲- فنیل کینولین (۲۴) را طبق مکانیسم زیر تولید میکند.

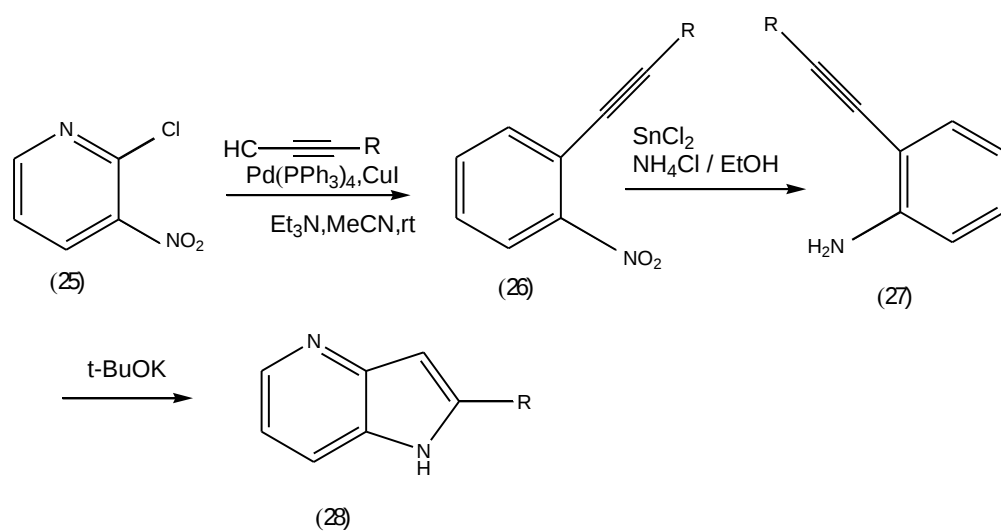
[۸]



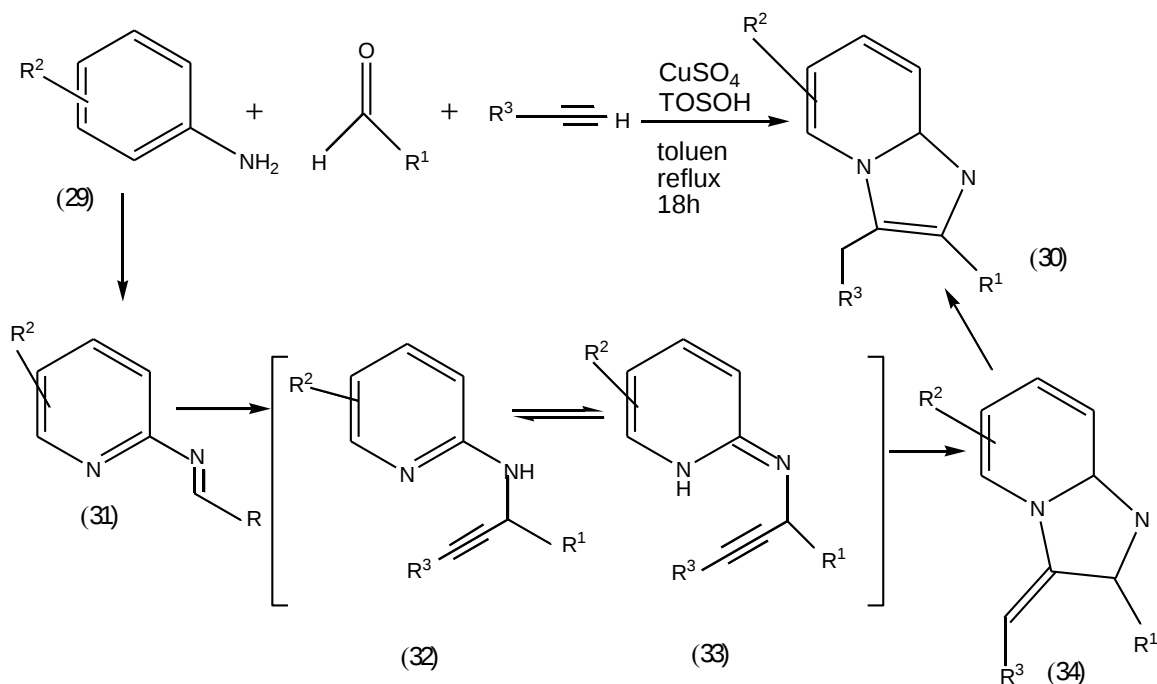
یک راه حل موثر برای سنتز ۴-آزا ایندول های استخلاف شده در موقعیت ۲ (۲۸)، استفاده از ۲-

کلرو-۳-نیتروپیریدین (۲۵) از طریق جفت شدن سونوگاشیرا است که ترکیب (۲۶) را می دهد. کاهش

این ترکیب و سپس حلقوی شدن با پتاسیم ترشیو بوتوکسید محصول (۲۸) را ایجاد می کند. [۹]



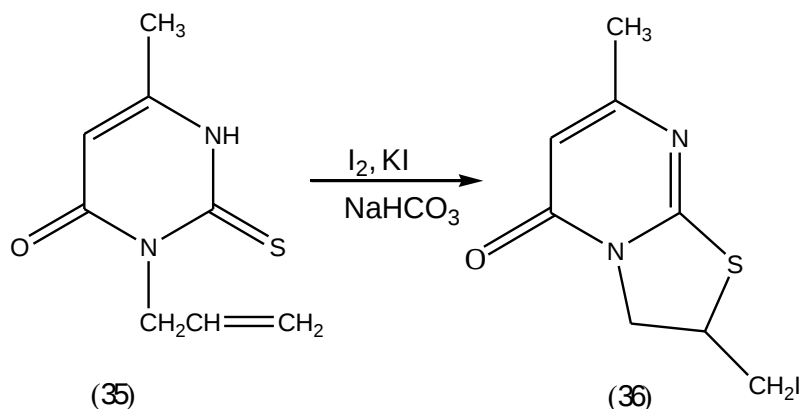
در سال ۲۰۱۱ ایمیدازو [a-۲,۱] پیریمیدین (۳۰) از طریق واکنش سه‌جزئی از ۲-آمینوپیریدین و آلکین‌ها و آلکین‌ها سنتز شد، همانطور که مشاهده می‌کنید این ترکیب از مسیر حلقوی شدن ترکیب استینلی سنتز می‌شود. [۱۰]



۳-۱- حلقوی شدن با هالوژن‌ها

واکنش‌های حلقه زایی هالوژن‌ها با فضاگزینی و جهت‌گزینی بالا مشخص می‌شوند. این واکنش‌ها هم‌چنین واکنش پذیری حد واسط بعدی را نیز مهیا می‌کنند. اولین گزارش واکنش‌های حلقه‌زایی با هالوژن به بیش از ۱۰۰ سال پیش باز می‌گردد. به هر حال واکنشگرها و شرایط واکنش در زمان‌های حال با گزارش‌های ۱۰۰ سال پیش تفاوت چندانی ندارد. در روش‌های قدیم و جدید با اضافه کردن واکنشگرهای هالوژن دار به جزء مورد عمل و اضافه کردن یک باز مانند NaHCO_3 به منظور به دام انداختن هالید هیدروژن تولید شده واکنش حلقوی شدن با هالوژن صورت می‌گیرد. [۱۱]

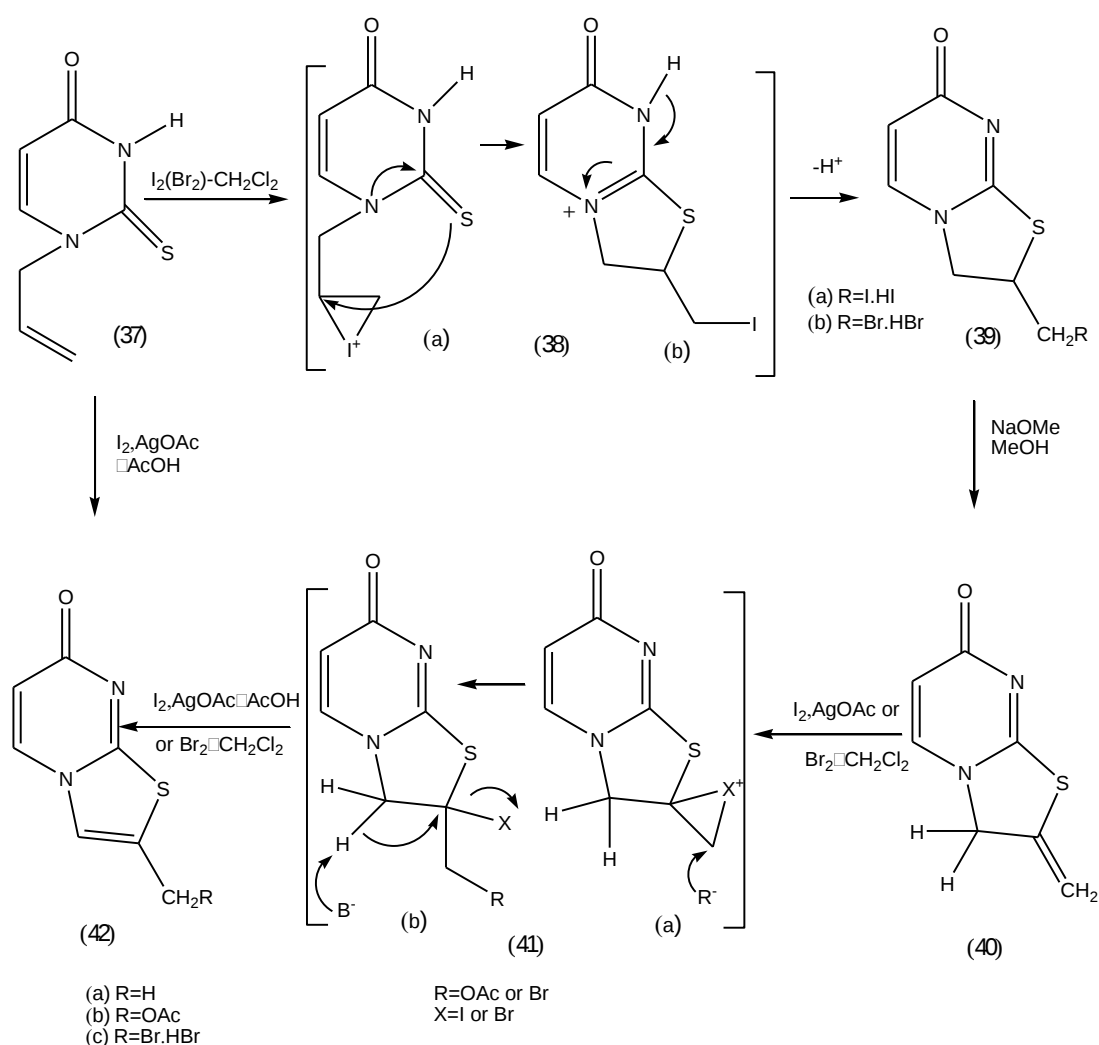
در سال ۱۹۴۸ تiazولو[a-۲,۳] پیریمیدین (۳۶) از حلقوی شدن ۱-آلیل-۴-متیل تیواوراسیل (۳۵) در حضور ید سنتز شد. [۱۲]



همچنین در سال ۱۹۸۴، واکنش ۱-آلیل-۲-تیواوراسیل (۳۷) با ید و استات نقره در استیک اسید جوشان که منجر به تشکیل ۲-متیل-۷H-تiazولو[a-۳,۲]پیریمیدین-۷-اون (۴۲a) می شود، مورد مطالعه قرار گرفت. واکنش از طریق واسطه های ۲-متیل-۷H-تiazولو[a-۳,۲]پیریمیدین-۷-اون هیدرویدید (۳۹a) و ۲,۳-دی هیدرو-۲-متیل-۷H-تiazولو[a-۳,۲]پیریمیدین-۷-اون (۴۰) انجام می گیرد. برای اثبات این موضوع، واکنش ترکیب (۳۷) با ید (برم) در دی کلرومتان مورد بررسی قرار گرفت، محصول واکنش ۲-یدو(برمو) متیل-۲,۳-دی هیدرو-۷H-تiazولو[a-۳,۲]پیریمیدین-۷-اون هیدرویدید(برمید) (۳۹) می باشد. واکنش این دو ترکیب با AgOAc در استیک اسید جوشان، به میزان ۸۴٪ محصول نهایی تiazولوپیریمیدین ۴۲a و ۱۴/۵٪ واسطه ی ۲,۳-دی هیدرو-۲-متیل-۷H-تiazولو[a-۳,۲]پیریمیدین-۷-اون (۴۰) را ایجاد می کند.

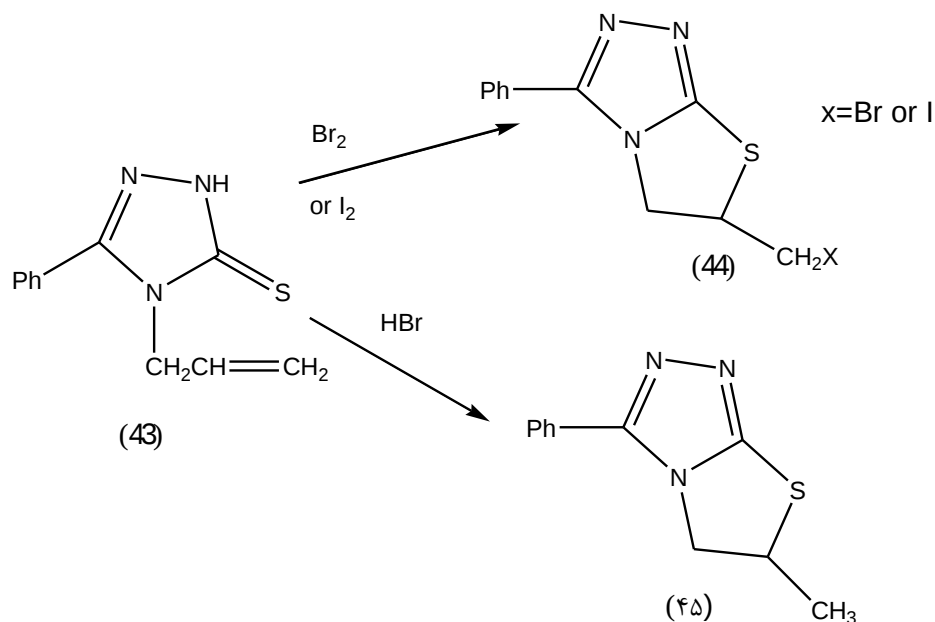
ساختار ترکیب (۴۰) به وسیله سنتز این ترکیب از مشتقات ۲-هالوژنو متیل ۳۹a و ۳۹b در حضور باز ها (KOH/EtOH یا NaOMe/MeOH) به اثبات می گردد. در این واکنش مقدار کمی تiazولو پیریمیدین (۴۲a) نیز تشکیل می شود. نتایج نشان می دهد که مهاجرت پیوند دوگانه به داخل حلقه در شرایط اسیدی بهتر از شرایط بازی صورت می گیرد.

واکنش ترکیب (۴۰) با $I_2/AgOAc$ در استیک اسید جوشان، ۲- استوکسی متیل - γH -تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۴۲b) را از طریق واسطه ی یون یدونیم (۴۱a) و محصول افزایشی ۲- استوکسی متیل-۳- هیدرو-۲- یدو-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین (۴۱b) ایجاد می کند، برومیناسیون (۴۰) نیز از طریق واسطه ی یون برمونیم (۴۱a) و ترکیب افزایشی ۲- برمومتیل-۲- برمومتیل-۳- هیدرو-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین (۴۱b)، محصول ۲- برمومتیل - γH -تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون هیدروبرمید (۴۲c) را تولید می کند [۱۳].



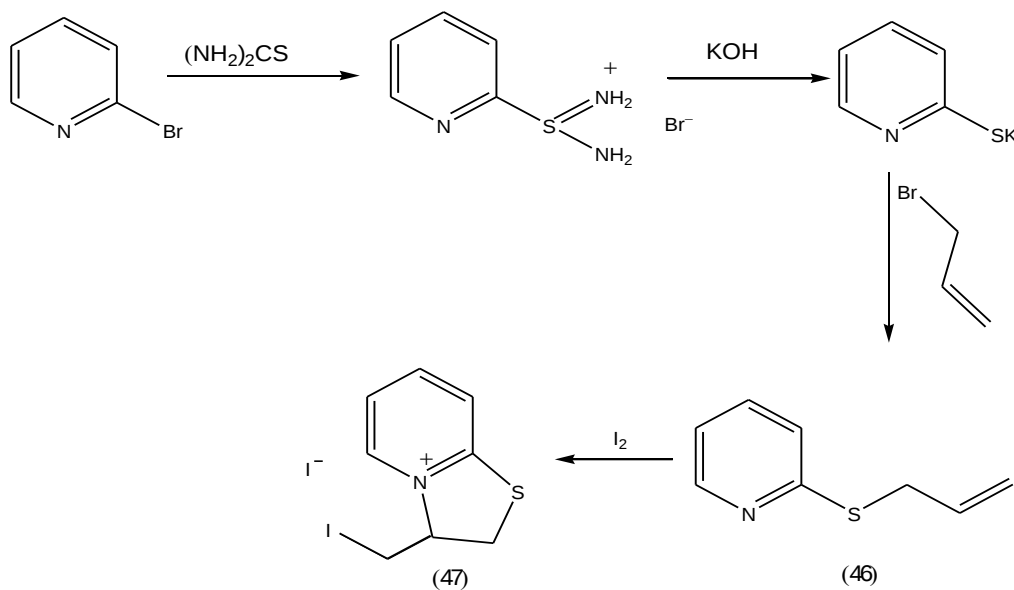
N-آلیل تری آزول-۲- تیون (۴۳) در حضور Br_2 ، I_2 و HBr حلقوی شده و به تiazولو [b-۳،۲]

[۱،۲،۴] تری آزول (۴۴) و (۴۵) تبدیل می‌شود [۱۴].

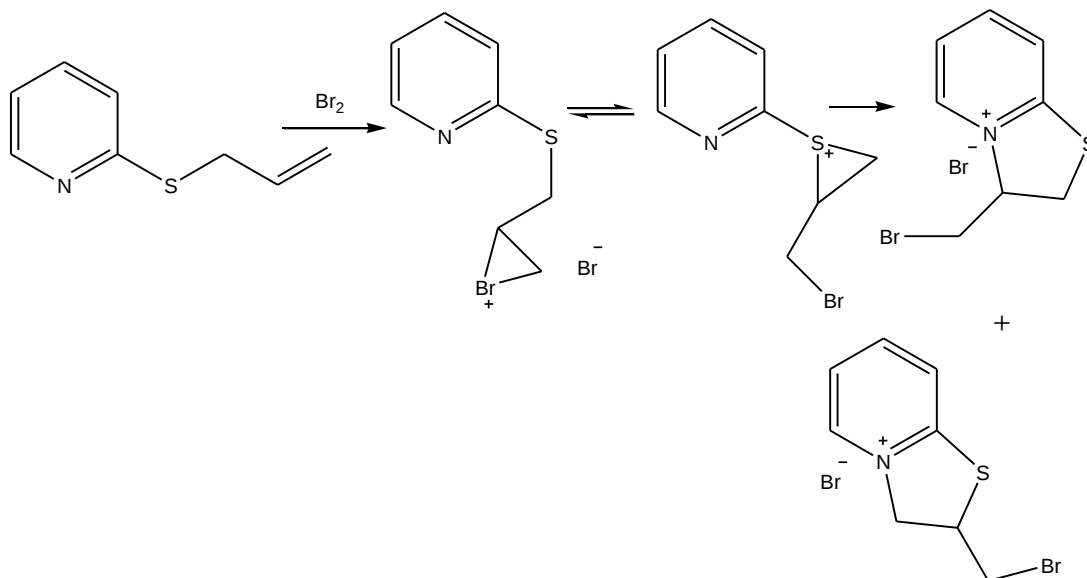


در مثالی دیگر از ۲-آلیل تیوپیریدین (۴۶) در واکنش با ید، ۳- یدومتیل ۲،۳- دی هیدروتiazولو

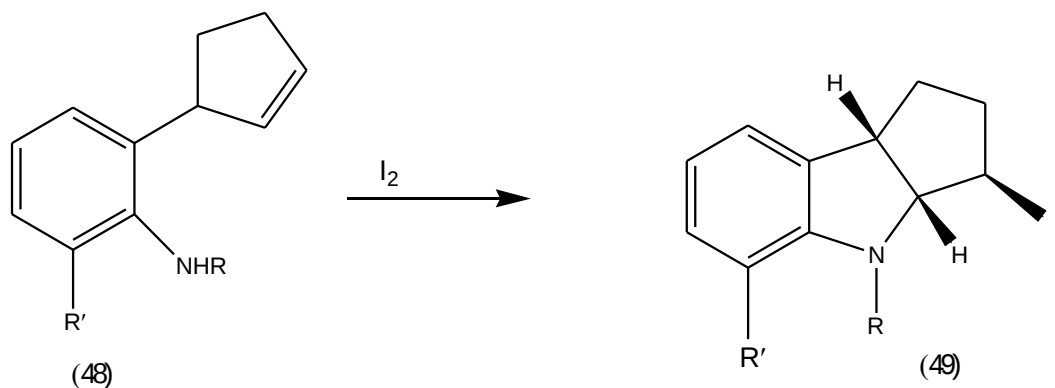
[a- ۳،۲] پیریمیدینیوم-یدید (۴۷) سنتز شده‌است.



در واکنش با برم مخلوطی از ۳- و ۲- برمومتیل -۲،۳- دی هیدروتیازولو [a-۳،۲] پیریدینیوم برماید تشکیل می شود، واکنش از طریق واسطه‌های زیر پیش می رود [۱۵].



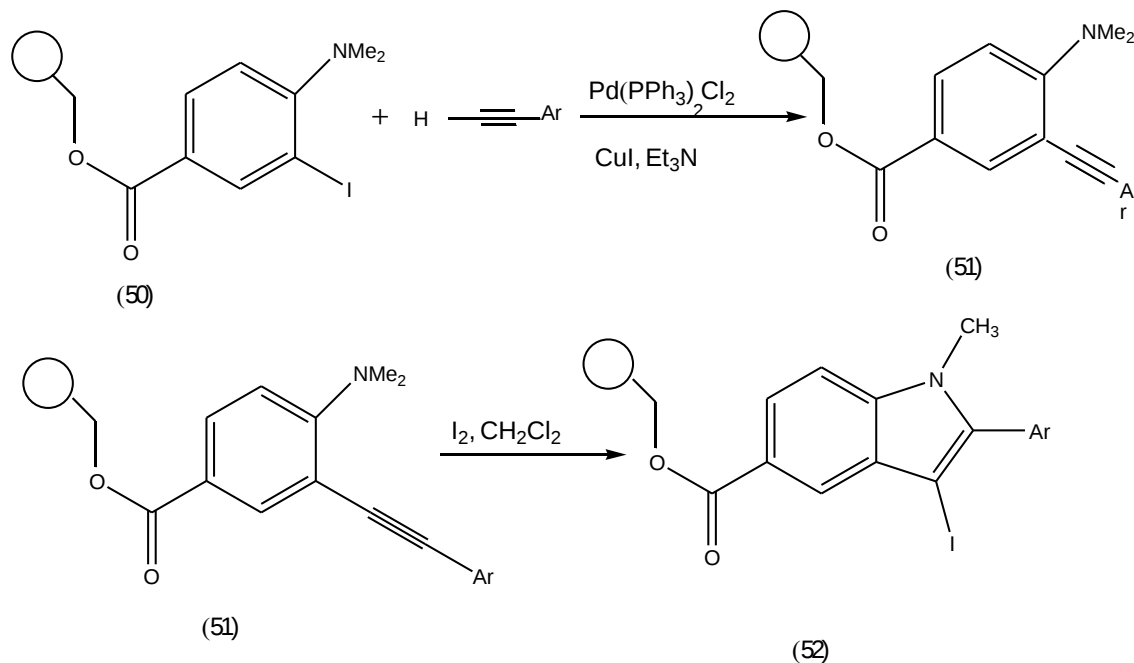
در سال ۲۰۰۰ از واکنش ۲- (۲-سیکلوپنتیل) آنیلین (۴۸) با ید در حضور NaHCO_3 محصول ۳-یدوسیکلوپنتا [b] ایندول (۴۹) با بازدهی بالا تهیه شد [۱۶].



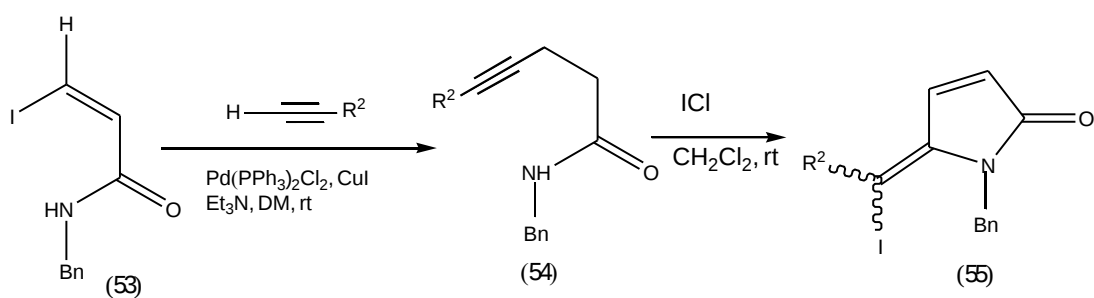
لاروک^۲ روشی با بازدهی بالا را برای سنتز ۳-یدوایندول روی سطح جامد پیشنهاد کرد. در این روش از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ترکیب (۵۰) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری

^۲-Larock

فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید و مس (I) یدید و باز تری اتیل آمین بدست آمد، که در ادامه حلقوی شدن آن به وسیله ید دردی کلرمتان ۳- یدواین دول (۵۲) تولید کرد [۱۷].

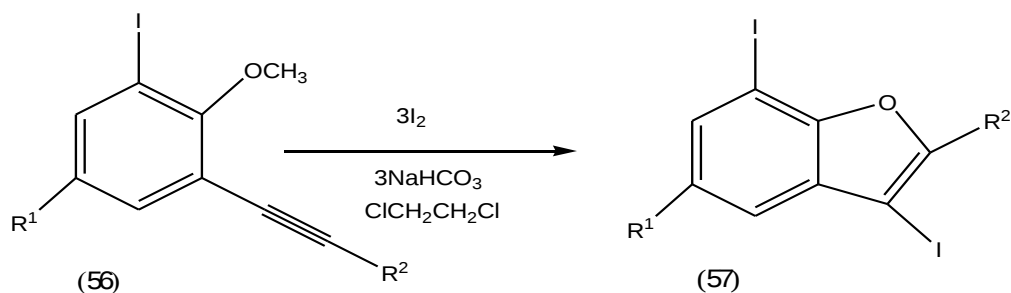


از واکنش *N*-(Z)- بنزیل-۳-یدوآکریل آمید (۵۳) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید و یدید مس (I)، محصول (۵۴) ایجاد شد که در حضور یدو مونو کلرید محصول نهایی (۵۵) به شکل مخلوطی از E/Z تولید شد [۱۸].

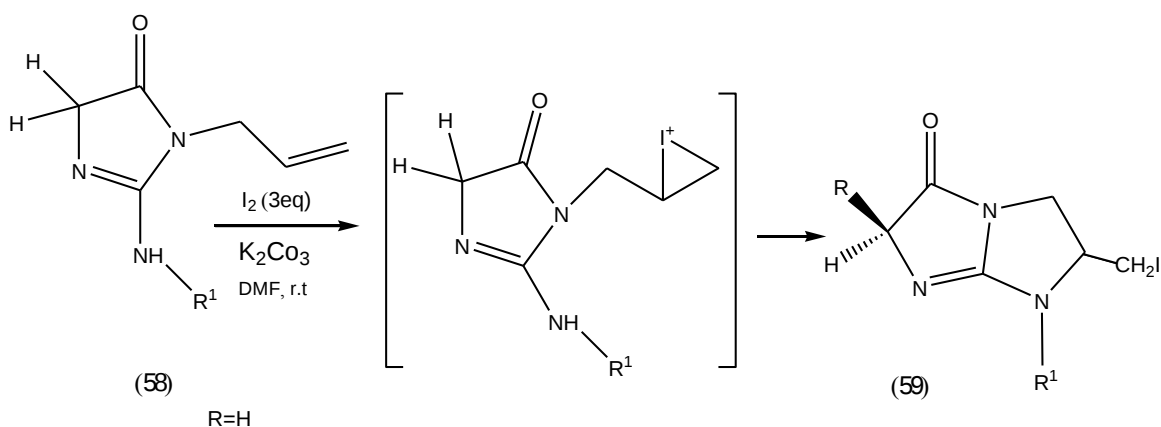


$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph}$
 $\text{R}^2 = \text{Ph, Me}_2\text{Si, (CH}_2)_3\text{OH}$

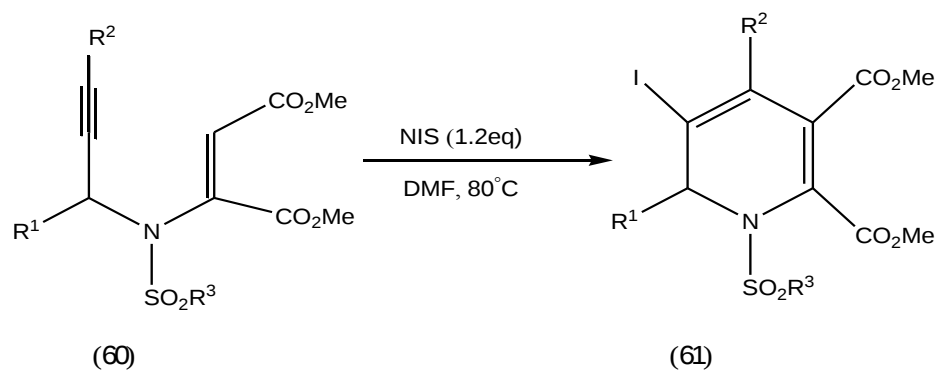
در سال ۲۰۱۲ با حلقه‌زایی به وسیله ید توانسته‌اند، بنزو فوران را از واکنش ۲-یدو-۶-آلکنیل آنیسول در شرایط ملایم سنتز کنند. سنتز بنزوفوران در حال حاضر به دلیل خواص دارویی و فعالیت بیولوژیکی در محصولات طبیعی اهمیت فراوانی دارد [۱۹].



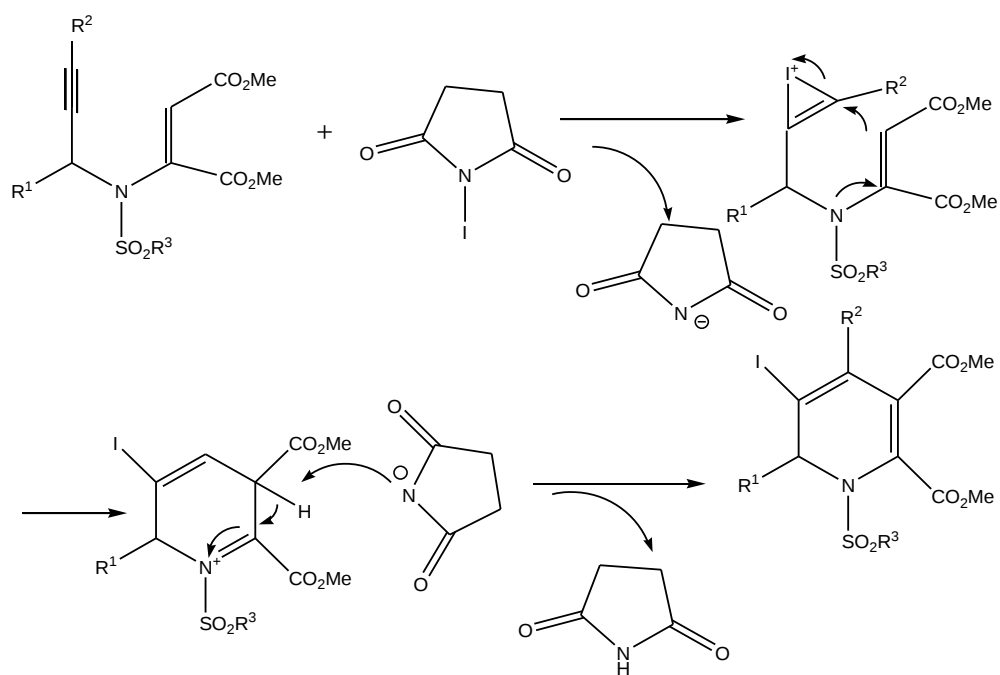
ایمیدازولین ۴-اون (۵۸) با حلقه‌زایی از طریق ید محصول ۲-یدومتیل ۱-فنیل ۳،۲-دی هیدرو-۱H-ایمیدازولین-ایمیدازول [a-۲،۱] ایمیدازول-۶-اون (۵۹) را می‌دهد [۲۰].



در سال ۲۰۱۳ از واکنش ۳-آزا-۵و۱-انین (۶۰) با NIS از طریق حلقه‌زایی ید در جو آرگون ۳-یدو ۱و۲-دی هیدروپیریدین تهیه شد، ۲،۱-دی هیدروپیریدین سنتز شده از طریق واکنش‌های کاتالیز شده با پالادیوم بطور موفقیت آمیزی می‌تواند به مولکول‌های پیچیده تبدیل شود.



مکانیسم واکنش به صورت زیر است [۲۱].



بحث و بررسی

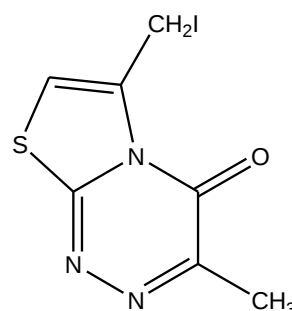
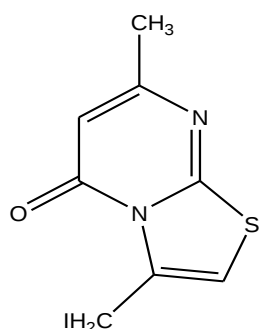
نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

با توجه به اثرات بیولوژیکی مهم تiazولو هتروسیکل‌ها و نقش بسیار مهم آن‌ها در صنایع داروسازی و کشاورزی تصمیم گرفته شد این ترکیبات با روشی ساده در شرایط ملایم با بازدهی بالا توسط هالوژن‌ها سنتز گردد. در این تحقیق ابتدا ترکیبات پروپارژیل تیوهتروسیکل شامل تری آزین، پیریمیدین و بنزوایمیدازول از تیو هتروسیکل‌های مربوطه با پروپارژیل برمید تهیه شد، سپس با استفاده از هالوژن‌های ید و برم، حلقوی شدن انجام گرفت. محصول واکنش تiazولو هتروسیکل‌هایی هستند که بر روی حلقه تiazول دارای یک استخلاف یدو (برمو) متیل (CH_2X) می‌باشند. لازم به توضیح است این واکنش‌ها مکان‌گزین هستند و جهت‌گیری بسته شدن حلقه به صورت انتخابی و فقط یک ایزومر تشکیل می‌شود، جهت‌گیری بسته شدن حلقه به وسیله طیف UV و مقایسه λ_{max} با ترکیبات شناخته شده انجام گردید.

یکی از روش‌های متداول و قابل اطمینان برای تشخیص ساختارهای ایزومری که در آرایش پیوندهای π با هم تفاوت دارند، استفاده از طیف سنجی فرابنفش و مقایسه‌ی مشخصات طیف UV ساختارهای ایزومری با یکدیگر است.

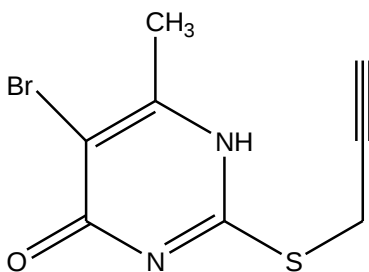
ساختار ترکیبات سنتز شده به صورت زیر است:



۶-یدومتیل-۳-متیل-۴H-تiazولو[۲،۳]-۳-یدومتیل-۷-متیل-۵H-

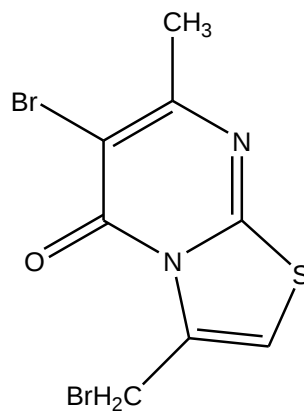
تiazولو[۲،۳]-پیریمیدین-۵-اون

[۴،۲،۱]تری آزین-۴-اون

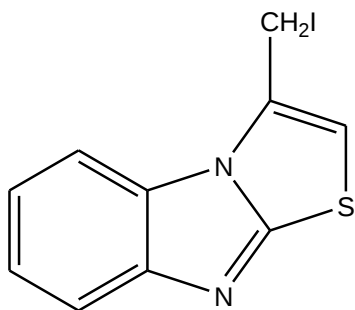


۶-برمو-۳-برمو-۷-متیل-۵H- ۵-برمو-۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو-

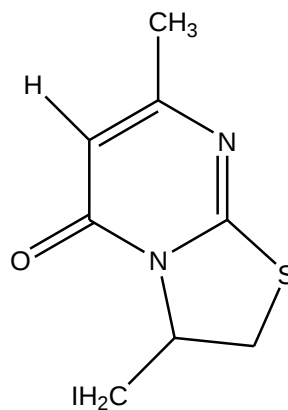
پیریمیدین-۴-اon



تيازولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اon



۳-یدومتیل-۷-متیل-۲,۳-دی- ۳-یدومتیل [a-۲,۳] بنزوایمیدازول

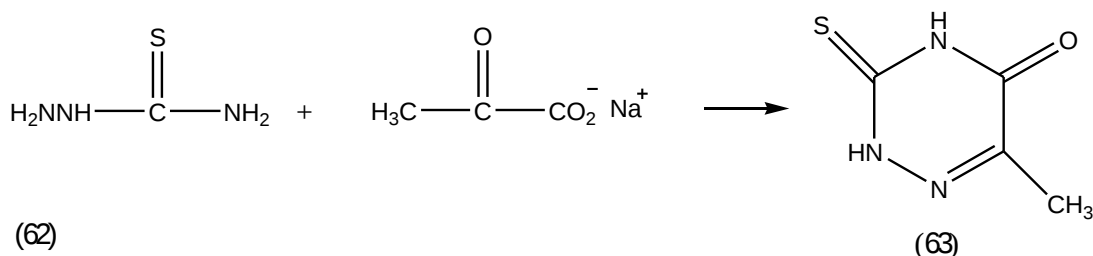


هیدروتيازولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اon

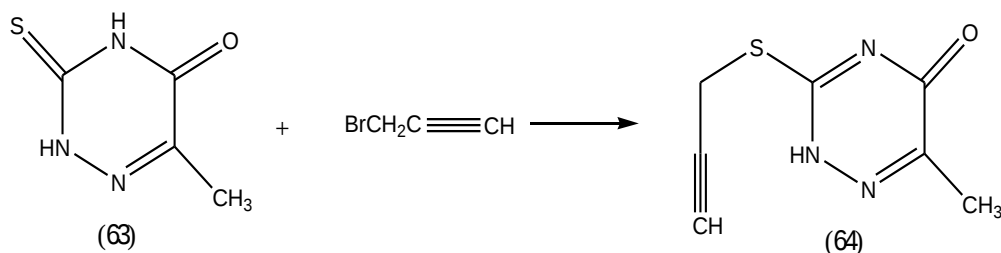
۲-۱- بررسی سنتز ترکیبات

۲-۱-۱- بررسی سنتز ۶-یدومتیل - ۳-متیل - ۴H-تiazولو [۲،۳-c] ۱،۲،۴، تری آزین - ۴-اون:

ابتدا از واکنش تیوسمی کاربازید (۶۲) و پیرووات سدیم در محیط آبی، ۶-متیل-۱،۲،۴-تری آزین-۵-اون-۳-تیون (۶۳) به دست آمد [۲۲].

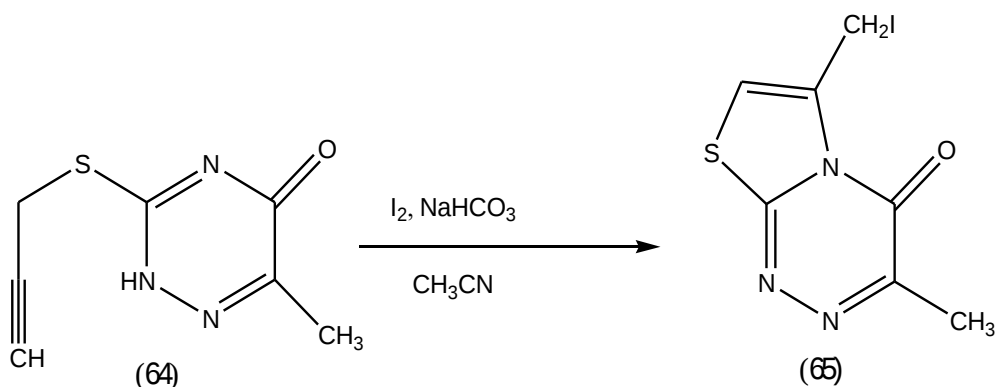


تری آزین به دست آمده (۶۳) در واکنش با پروپاژریل برمید در سدیم متوکسید به ۶-متیل-۳-پروپارژیل تیو-۴،۲،۱-تری آزین-۵-اون (۶۴) با نقطه ذوب $180-181^\circ\text{C}$ و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ تهیه شد [۲۳].



طیف HNMR ترکیب (۶۴) که در حلال DMSO گرفته شد. پیک یکتایی در $\delta 2/3$ مربوط به پروتون‌های گروه متیل، پیک سه تایی در $\delta 3/1$ مربوط به هیدروژن استیلنی و پیک دوتایی در $\delta 3/8$ مربوط به پروتون‌های متیلن و پیک یکتایی مربوط به پروتون NH حلقه‌ی تری آزین در $\delta 13/8$ را نشان می‌دهد.

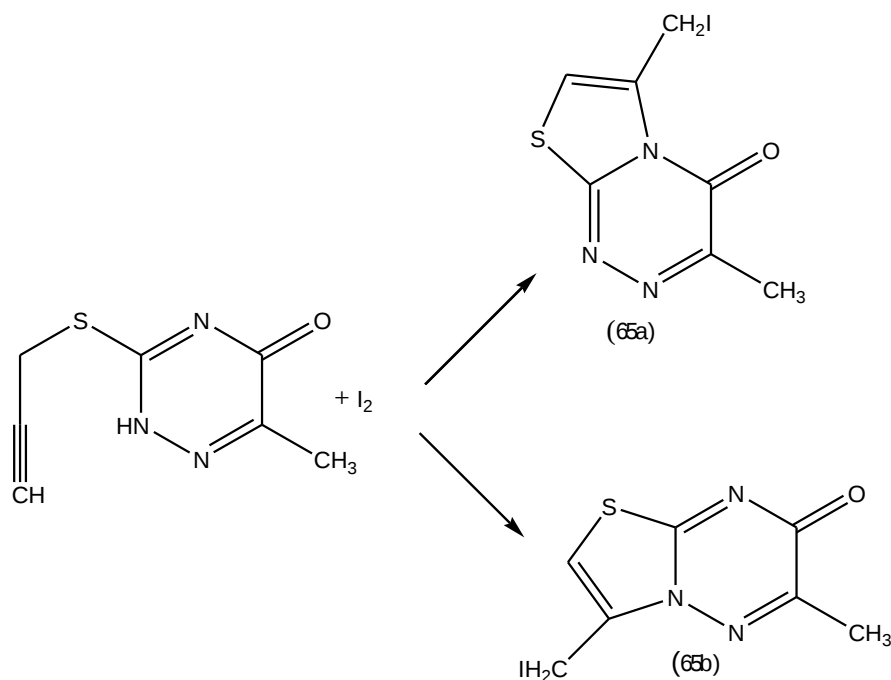
از واکنش پروپارژیل تیوتری آزین (۶۴) با I_2 در حضور باز در حلال استونیتریل در دمای اتاق، ۶-
یدومتیل-۳-متیل-۴H-تiazولو[۳،۲-c][۴،۲،۱]تری آزین-۴-اون با بهره‌ی بالا ایجاد شد.



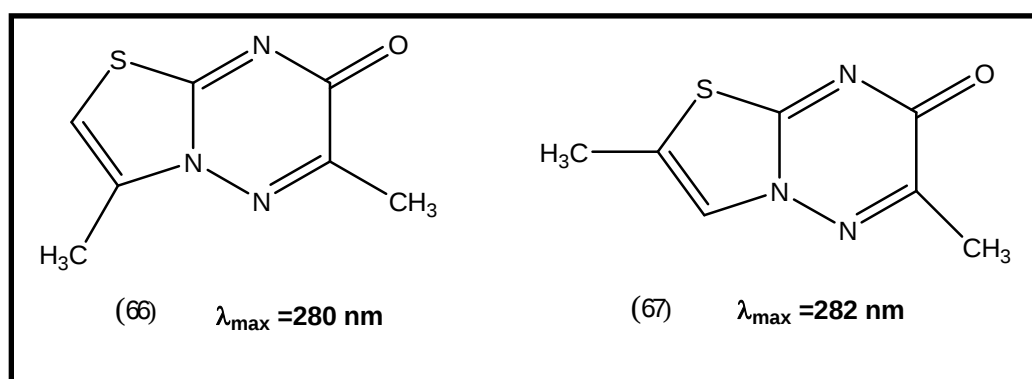
در طیف HNMR ترکیب (۹۲) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه
متیل تری آزین δ ۲/۳، پروتون‌های متیلن به صورت دوتایی δ ۴/۲ و پروتون CH تiazولو به صورت
سه تایی در δ ۷/۹، دیده می‌شود.

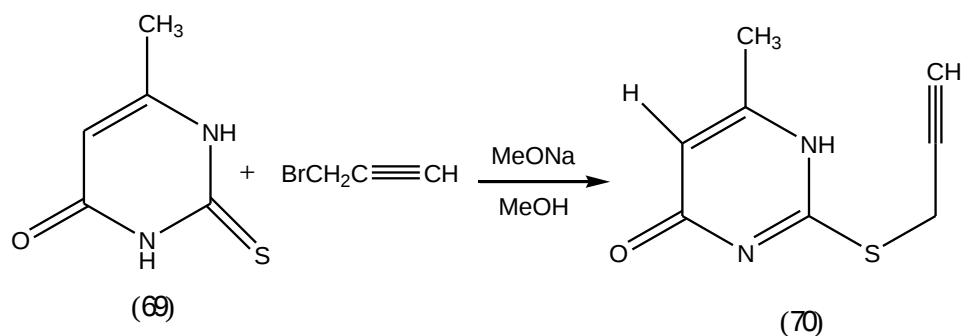
در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در ۱۶۴۸
مشاهده می‌شود.

افزایش N-۲ یا N-۴ حلقه‌ی تری آزین به پیوند سه گانه، منجر به دو جهت‌گیری متفاوت در بسته
شدن حلقه می‌شود. در هنگام حلقوی شدن، احتمال تشکیل دو محصول یعنی ۶-یدومتیل-۳-متیل-
۴H-تiazولو[۳،۲-c][۴،۲،۱]تری آزین-۴-اون (۶۵a) و ۳-یدومتیل-۶-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳-b]
[۲،۱،۴]تری آزین-۷-اون (۶۵b) وجود دارد. این واکنش مکان‌گزین است و منحصرأ یک محصول
تشکیل می‌گردد.



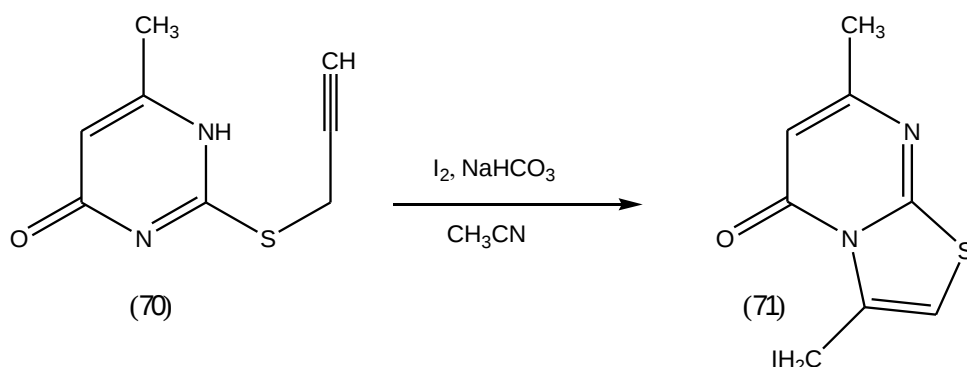
برای تعیین جهت گیری و تشخیص ساختار ترکیب سنتز شده می توان طیف UV تiazولو تری آزین سنتز شده را با ترکیبات (۶۶) و (۶۷) و (۶۸) که به طور دقیق مشخص شده اند مقایسه کرد. ۳، ۶-دی متیل -۷H-تiazولو [۳، ۲-b] [۱، ۲، ۴] تری آزین -۷-اون های (۶۶) و (۶۷) جذب ماکزیمم را در حلال متانول به ترتیب در طول موج های ۲۸۰ و ۲۸۲nm نشان می دهند. امّا، ۳، ۶-دی متیل -۴H-تiazولو [۲، ۳-c] [۱، ۲، ۴] تری آزین -۴-اون (۶۸) جذب ماکزیمم را در طول موج بالاتری یعنی ۲۹۸nm نشان می دهند. [۲۴، ۲۵، ۲۶].





طیف HNMR ترکیب (۹۴) که در حلال DMSO گرفته شد. پیک یکتایی در δ ۲/۳ مربوط به پروتون‌های گروه متیل، پیک سه تایی در δ ۲/۴ مربوط به هیدروژن استیلنی، پیک دوتایی در δ ۳/۹ مربوط به پروتون‌های متیلن و پیک یکتایی مربوط به پروتون حلقه‌ی پیریمیدین در δ ۵/۷، پیک یکتایی مربوط به پروتون NH حلقه‌ی پیریمیدین در δ ۱۱/۵ را نشان می‌دهد.

۶- متیل-۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴- اون (۷۰) در حلال استونیتریل به وسیله ید در حضور باز NaHCO_3 در دمای اتاق حلقوی شده و ترکیب ۳-یدومتیل-۷- متیل تiazولو [a,۲,۳] پیریمیدین ۵- (δH) اون (۷۱) را با بهره‌ی بالا ایجاد کرد.



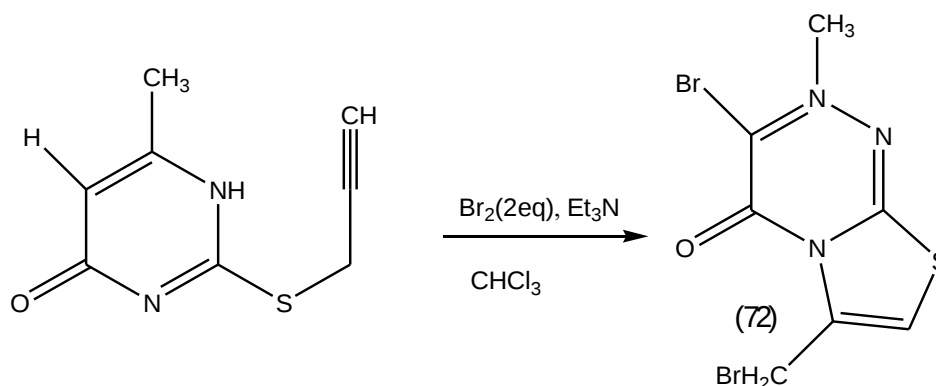
درطیف HNMR ترکیب (۹۶) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل در δ ۲/۳ و پروتون‌های متیلن به صورت دو تایی δ ۲/۴، هیدروژن روی حلقه‌ی پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۵/۹ و پروتون CH تiazولو به صورت سه تایی در δ ۶/۹ دیده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در ۱۶۴۰ مشاهده می‌شود.

۳-۲-۲- بررسی سنتز ۶-برمو-۳-بروموتیل-۷-متیل-تiazولو [a,۲,۳]

پیریمیدین-۵-(۵H)-اوان

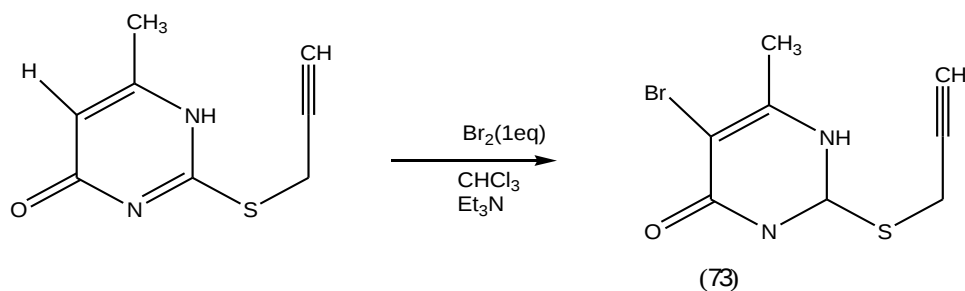
۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اوان (۷۰) در حلال کلروفرم در حضور باز تری اتیل آمین و دو اکی والان برم در دمای اتاق ۳-برومتیل-۵-برمو-۷-متیل تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۵-اوان (۷۲) را با بهره‌ی بالا ایجاد کرد که رسوب ایجاد شده با آب کاملاً شسته شد.



در طیف HNMR ترکیب (۷۲) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل در δ ۲/۶، پروتون‌های متیلن به صورت دو تایی در δ ۴/۲، پروتون CH تiazول به صورت سه تایی در δ ۶/۹۵ دیده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در ۱۶۴۰ مشاهده می‌شود.

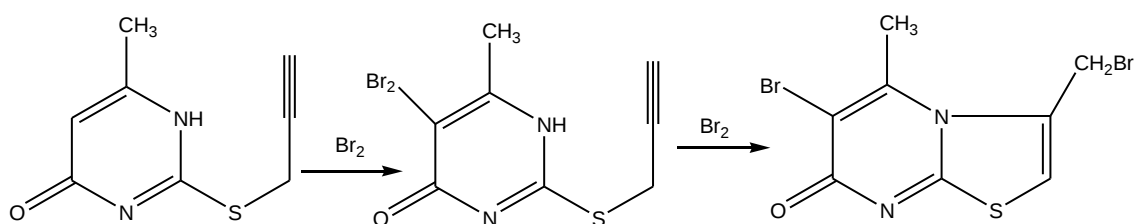
همان‌طور که ملاحظه می‌گردد یک اکی والان برم در جانشینی الکتروفیلی شرکت می‌کند و باعث برم‌دار شدن موضع ۵ می‌گردد و یک اکی‌والان دیگر برم باعث حلقوی شدن می‌گردد، بررسی واکنش نشان می‌دهد هنگامی که از یک اکی‌والان برم استفاده می‌شود، محصول واکنش ۵-برمو-۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اوان (۷۳) می‌باشد، حذف شدن پیک یکتایی در δ ۵/۷ مربوط به پروتون موقعیت ۵ پیریمیدین، تشکیل این ترکیب را اثبات می‌کند.



در طیف HNMR ترکیب (۷۳) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل

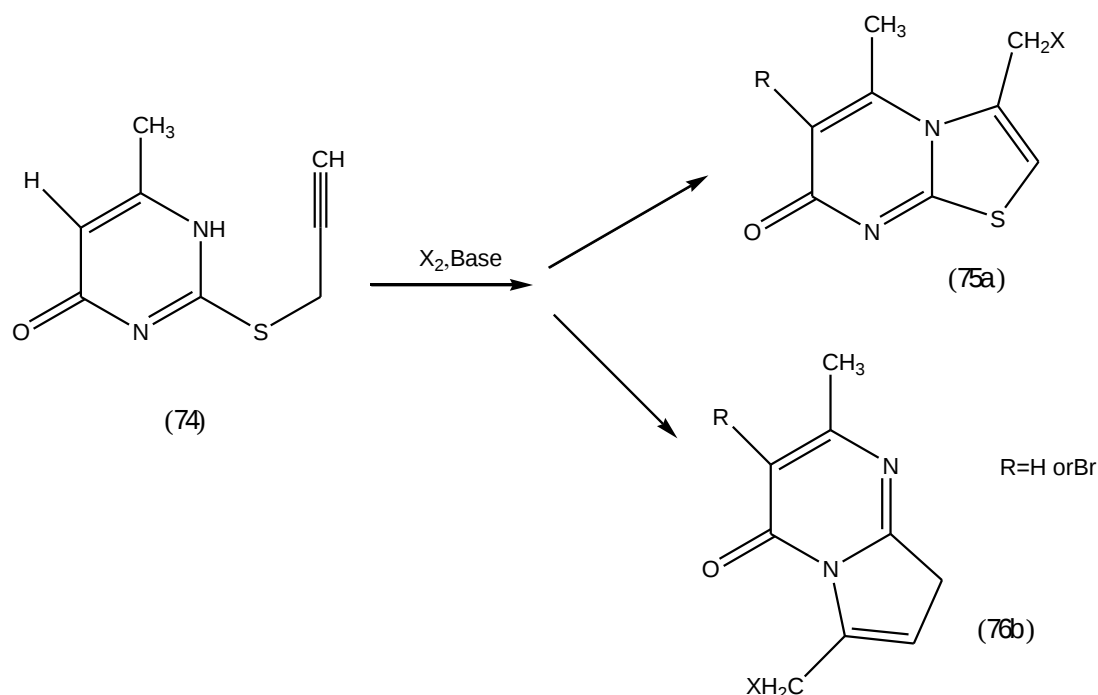
در δ ۲/۱۸ و پروتون‌های متیلن در δ ۳/۹ و پروتون NH در δ ۱۱/۳ دیده می‌شود.

بنابراین هنگامی که دو اکی‌والان برم استفاده می‌شود ابتدا واکنش جانشینی الکتروفیلی انجام می‌شود و سپس حلقوی شدن انجام می‌گیرد.



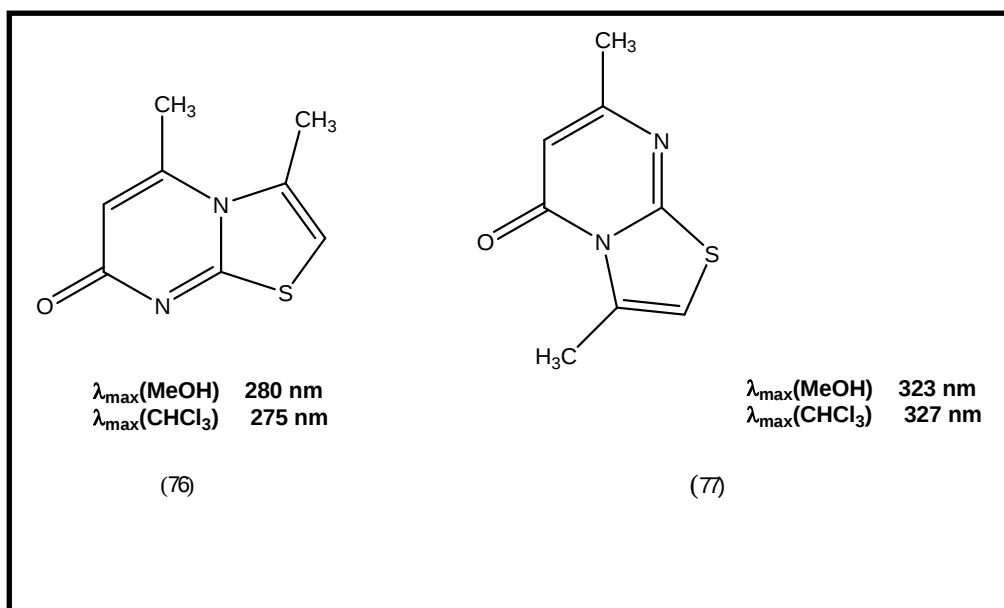
افزایش N-۱ یا N-۳ به پیوند سه گانه دو جهت‌گیری متفاوت را در بسته شدن حلقه ایجاد می‌کند. بنابراین، هنگام حلقوی شدن احتمال تشکیل دو محصول یعنی ۵-متیل-۷H-تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین-۵-اون (۷۵a) و یا ۷-متیل-۵H-تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین-۵-اون (۷۵b) وجود دارد.

همان طور که گفته شد این واکنش‌ها ناحیه‌ی گزین هستند و منحصرأ یک نوع محصول به صورت انتخابی ایجاد می‌گردد. یعنی افزایش N-۳ به پیوند سه گانه و بسته شدن حلقه که منجر به تشکیل ۵H-تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین-۵-اون (۷۵b) می‌شود.



برای تشخیص ایزومرهای γH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- γ -اون (75a) و δH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- δ -اون (75b) از یکدیگر از داده‌های UV به عنوان یک شاهد استفاده می‌شود.

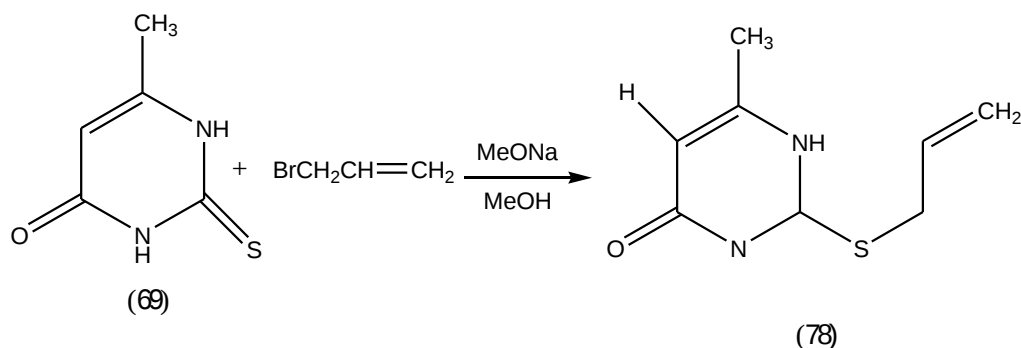
مشتقات δH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- δ -اون‌ها جذب ماکزیمم λ_{max} را در طول موج بالاتری نسبت به γH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- γ -اون‌ها نشان می‌دهد. 3، 5-دی متیل- γH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- γ -اون (76) جذب ماکزیمم را در 275 nm یا 280 nm یا 327 nm 3، 5-دی متیل- δH -تiazولو [a-2,3] پیریمیدین- δ -اون (77) جذب ماکزیمم را در 327 nm یا 323 nm با توجه به حلال مورد استفاده نشان می‌دهند [28,29].



طیف UV ترکیبات تiazولو پیریمیدین سنتز شده کاملاً شبیه طیف ترکیبات (۷۷) بوده و جذب ماکزیمم را در حلال متانول در طول موج‌های ۳۲۶، ۳۲۸ نشان می‌دهند. بنابراین، طیف UV ساختار تiazولو [a-۳،۲] پیریمیدین-۵-ون را برای محصولات تشکیل شده ثابت می‌کند.

۲-۲-۴- بررسی سنتز ۳- یدو متیل-۷-متیل-۲،۳- دی هیدرو ۷H-تiazولو [a-۳،۲] پیریمیدین-۷-اون

۶- متیل - ۲- تیودوراسیل (۶۹) در متوکسید سدیم با آلیل بر مید واکنش داده و ۶- متیل - ۲- آلیل تیوپیریمیدین - ۴ اون (۷۸) تهیه شد.

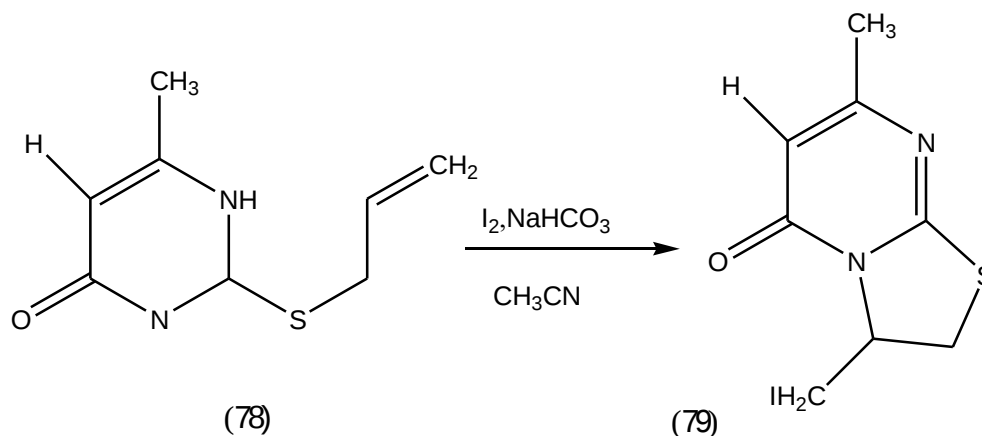


طیف HNMR ترکیب (۹۹) که در حلال DMSO گرفته شد. پیک یکتایی در δ ۲/۳ مربوط به پروتون‌های گروه متیل، پیک دوتایی در δ ۳/۹ مربوط به پروتون‌های متیلن و پیک چند تایی مربوط

به پروتون CH_2 آلکن در δ ۴/۷، پیک چند تایی مربوط به پروتون CH آلکن در δ ۵/۹، CH حلقه‌ی پیریمیدین در δ ۶/۱ و NH حلقه پیریمیدین در δ ۱۳/۳ را نشان می‌دهد.

۶- متیل - ۲- آلیل تیوپیریمیدین - ۴ اون (۷۸) در حلال استونیتریل در حضور ید و باز NaHCO_3 در دمای اتاق - ۳ یدو متیل - ۷ متیل - ۲،۳- دی هیدرو ۷H-تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین - ۷- اون (۷۹) را با بهره‌ی بالا ایجاد کرد. رسوب ایجاد شده با محلول تیوسولفات سدیم و آب کاملاً شسته شد.

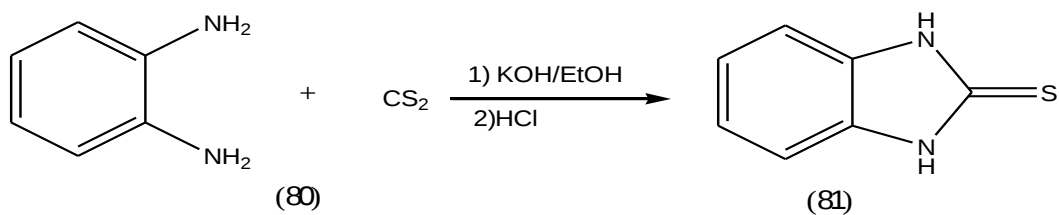
در طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۷۹) که در حلال CDCl_3 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل در δ ۲/۲۵، پروتون‌های CH_2 به صورت چندتایی در δ ۳/۱ و δ ۳/۴۷، پروتون CH_2I به صورت چندتایی در δ ۳/۵ و δ ۳/۷، پروتون CH تiazولو در δ ۴/۳ و پروتون حلقه پیریمیدین δ ۵،۸ دیده می‌شود.



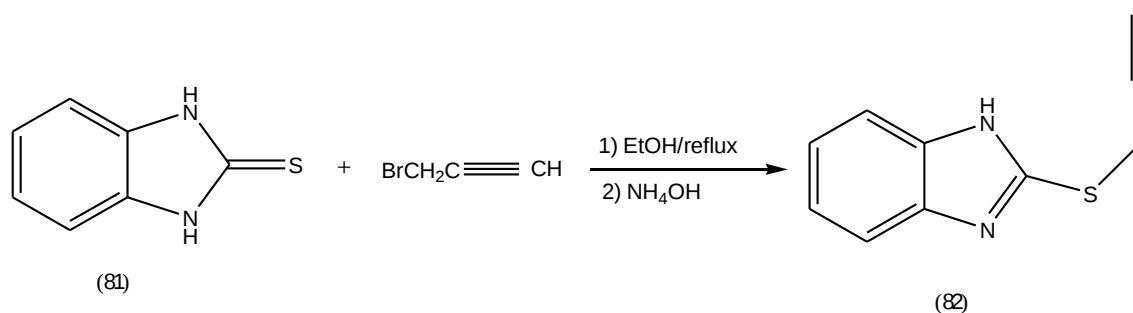
۲-۲-۵- بررسی سنتز ۳- یدومتیل تiazولو [۳،۲-a] بنزوایمیدازول

ابتدا بنزوایمیدازول - ۲- تیون (۸۱) از واکنش ارتوفیلین دی‌آمین (۸۰) با دی‌سولفیدکربن در

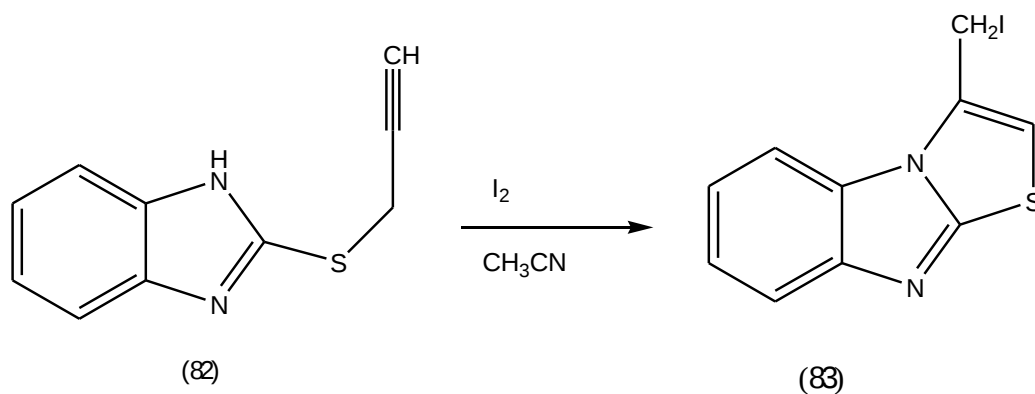
KOH الکلی به دست آمد [۳۰].



بنزوایمیدازول ۲- تیون با پروپارژیل برمید در اتانول وارد واکنش شده و ۲- ۲- پروپنیل تیو بنزوایمیدازول (۸۲) سنتز گردید. [۳۱].



واکنش ۲- ۲- پروپنیل تیو بنزوایمیدازول (۸۲) در حضور ید و باز NaHCO_3 در دمای اتاق، ۳- یدومتیل تiazولو [۲، ۳- a] بنزوایمیدازول (۸۳) با بهره‌ی بالا ایجاد کرد. رسوب ایجاد شده با محلول تیوسولفات سدیم و آب کاملاً شسته شد.

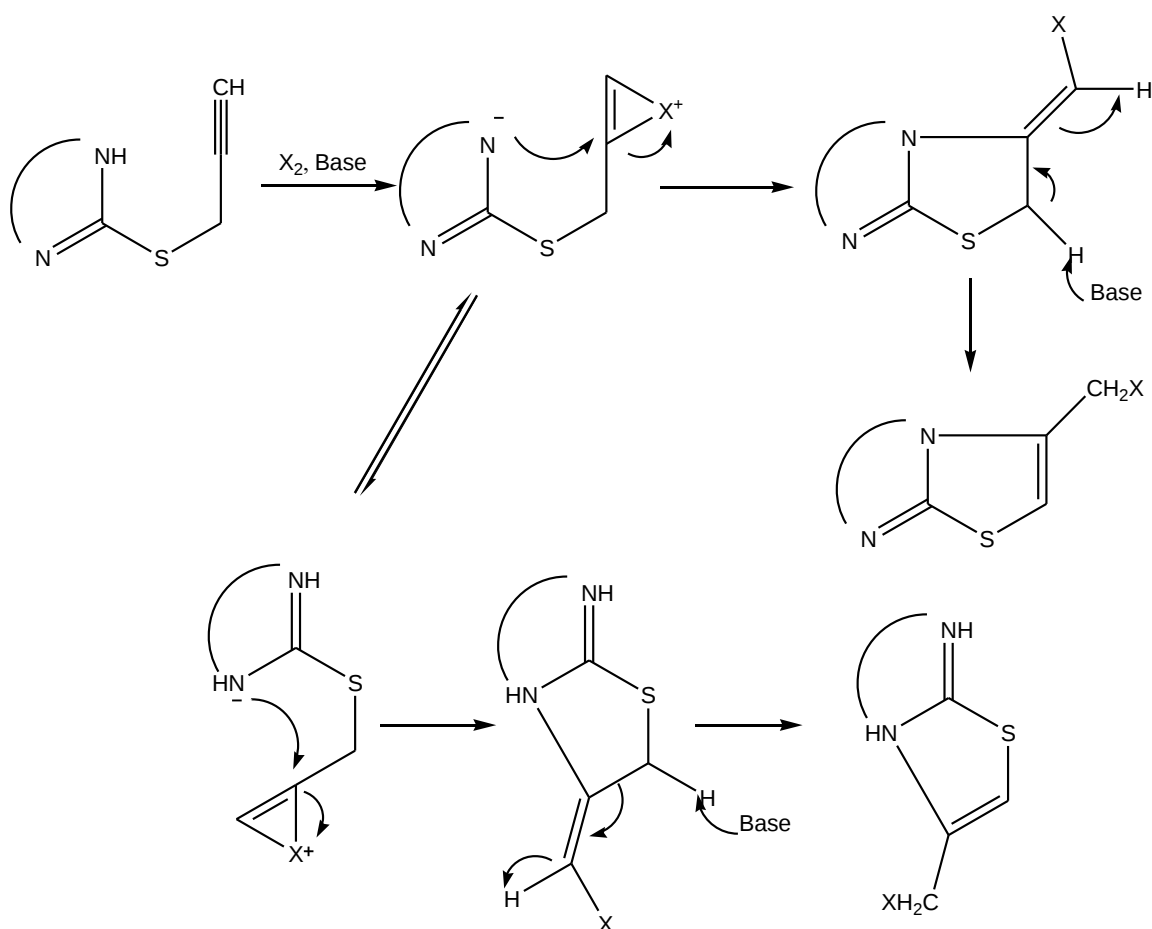


در طیف HNMR ترکیب (۸۳) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن به صورت دوتایی در δ ۴/۷ و پروتون CH حلقه تiazولو سه تایی در δ ۷ و پروتون‌های حلقه آروماتیک در δ ۷/۲ تا ۸/۱ دیده می‌شود.

۲-۲- مکانیسم واکنش

طرح (۱) مکانیسم پیشنهادی سنتز تیازولو توسط هالوژن‌ها را نشان می‌دهد.

ابتدا هالوژن به عنوان الکتروفیل با پیوند واکنش می‌دهد و واسطه حلقه‌ی سه عضوی هالونیم را ایجاد می‌کند، سپس NH که به وسیله باز پروتون زدایی شده به عنوان نوکلئوفیل به حلقه تحت فشار هالونیم حمله کرده و حلقه تیازول تشکیل می‌شود. در مرحله آخر در حضور باز تاتومری صورت می‌گیرد و پیوند دوگانه exo به داخل حلقه مهاجرت می‌کند.



طرح ۱

۲-۳- نتیجه‌گیری

روش مورد استفاده برای سنتز هتروسیکل‌های شامل حلقه‌ی تiazول، آسان، موثر و بدون خطر است. این روش نسبت به روش‌هایی که در سنتز هتروسیکل‌های شامل حلقه‌ی تiazول هستند دارای امتیازات و ویژگی‌های زیر است:

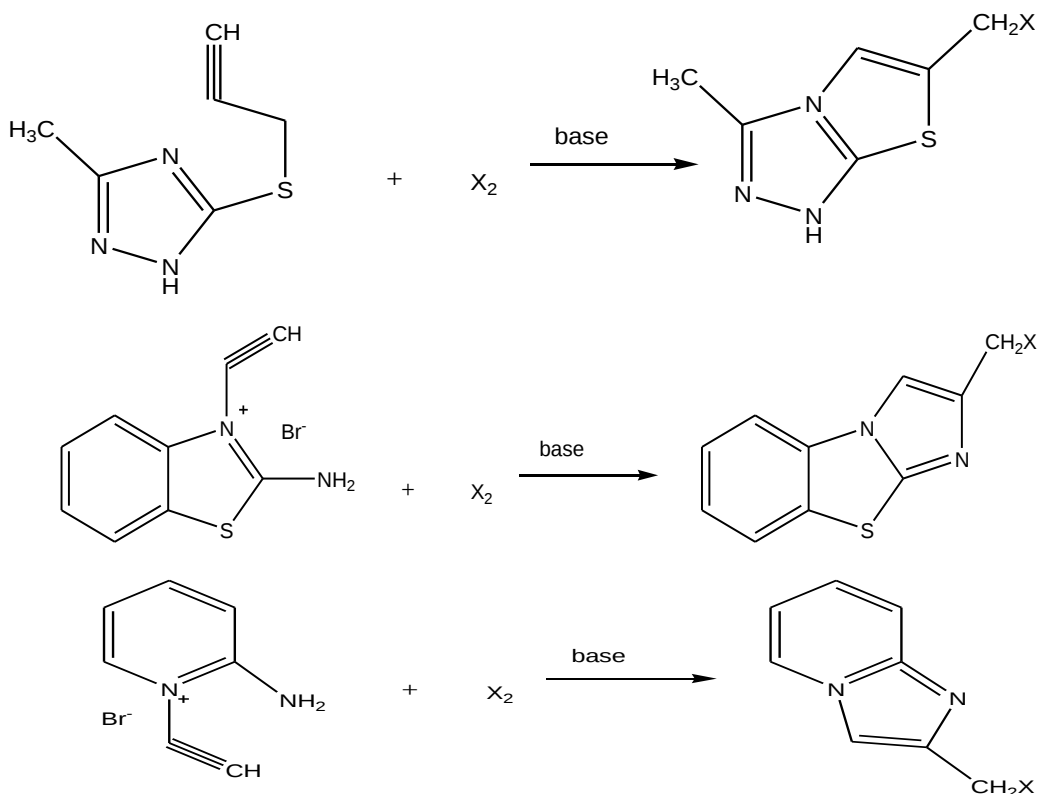
۱- به دلیل ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش، نیازی به استفاده از کاتالیزگرهای اسیدی مخرب نیست.

۲- این واکنش مکان‌گزین بوده و تنها یک محصول را به صورت انتخابی ایجاد می‌کند.

۳- بهره‌ی بالای واکنش

۲-۴- آینده‌نگری

از این روش می‌توان برای سنتز هتروسیکل‌های دیگر استفاده کرد.



بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای (^1H NMR) 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود و 400 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه اصفهان انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، چندتایی (m) مشخص شده اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه 470 Shimadzu IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۳ و مرک^۴ خریداری شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته است.

^۳- Across
^۴-Merck

۳-۳- روش تهیه ۶-متیل-۱،۲،۴-تری آزین-۵-اون-۳-تیون (۶۳)

مخلوطی از تیوسمی کاربازید (۰/۱mol) و سدیم پیرووات (۰/۱mol) در آب (۱۰۰ml) به مدت یک ساعت رفلکس شد. محلول حاصل پس از سرد شدن با اسید هیدروکلریک ۱۰٪ اسیدی شد. رسوب به دست آمده پس از صاف کردن در آب متبلور گردید. دمای ذوب محصول 220°C و بهره‌ی واکنش ۸۹٪ می‌باشد.

۳-۴- روش تهیه ۶-متیل-۳-پروپارژیل تیو-۴،۲،۱-تری آزین-۵-اون (۶۴)

به محلول سدیم (۰/۰۱۳mol) در متانول (۳۰ml)، ترکیب ۶-متیل-۱،۲،۴-تری آزین-۵-اون-۳-تیون (۰/۰۱mol) افزوده شد. پروپارژیل بر مید (۰/۰۱۵mol) به آرامی (قطره قطره) در دمای اتاق به مخلوط واکنش اضافه گردید و هم زدن به مدت ۴ ساعت دیگر ادامه یافت. پس از اسیدی کردن مخلوط واکنش با استیک اسید ۱۰٪، رسوب حاصله صاف و آب شستشو داده شد و سپس در متانول متبلور گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: $180-181^{\circ}\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۸۷٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, DMSO- d_6): δ ۲/۳ (s, ۳ H, CH_3), ۳/۱ (s, ۱ H, CH استیلنی

), ۳/۸ (s, ۲ H, CH_2), ۱۳/۸ (s, ۱ H, NH); IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۲۰, ۲۱۰۰, ۳۲۰۰

۳-۵- روش تهیه ۶- یدومتیل - ۳- متیل - $H-4$ - تiazولو [۲,۳-a] [۱,۲,۴]-
تری آزین-۴-اون (۶۵)

۶- متیل - ۳- پروپارژیل تیو- ۱,۲,۴- تری آزین - ۵- اون (0.005 mol) در حلال استونیتریل (3 ml) در حضور ید (0.001 mol) و باز سدیم هیدروژن کربنات (0.001 mol) به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شده رسوب ایجاد شده صاف و با محلول تیوسولفات سدیم و سپس کاملاً با آب شستشو داده شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: 189°C بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

$^1\text{H NMR}$, (80 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ ۲/۳ (s, ۳ H, CH_3), ۴/۲ (d, ۲H, CH_2),

۷/۹ (s, ۱H, CH تiazولو); IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۸, ۱۲۲۱

UV(CH_3OH), λ_{max} ۲۹۲nm

۳-۶- روش تهیه ۶- متیل - ۲- پروپارژیل تیو پیریمیدین - ۴- اون (۷۰)

به محلول سدیم (0.043 mol) در متانول (100 ml)، ۶- متیل - ۲- تیولوراسیل (0.035 mol) افزوده شد. سپس پروپارژیل بر مید (0.04 mol) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. حجم محلول با تبخیر در فشار کم، به نصف کاهش یافت. پس از اسیدی کردن مخلوط واکنش با استیک اسید ۱۰٪، رسوب جدا شد و در حجم زیادی از آب متبلور گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: $160-162^{\circ}\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۷۲٪

$^1\text{H NMR}$, (80 MHz , DMSO-d_6): δ ۲ (t, 1H, CH استیلنی), ۲/۲ (s, ۳ H, CH_3), ۴ (d, ۲H, CH_2), ۶/۱ (s, 1H, CH حلقه پیریمیدین), ۱۱/۸ (s, ۱H, NH); IR (KBr, cm^{-1}): ۳۳۰۰, ۱۶۸۰.

۳-۷- روش تهیه ۳-یدومتیل-۷-متیل-۵-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۵-اون (۷۱)

۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (0.005 mol) در حلال استونیتریل (3 ml) در حضور ید (0.01 mol) و باز سدیم هیدروژن کربنات (0.01 mol) به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شده رسوب ایجاد شده صاف و با محلول تیوسولفات سدیم و سپس با آب کاملاً شستشو داده شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: 144°C بهره‌ی واکنش: ۷۳٪

$^1\text{H NMR}$, (80 MHz , DMSO-d_6): δ ۲/۳ (s, ۳ H, CH_3), ۴/۲ (d, ۲H, CH_2), ۹ (s, ۱H, CH), ۶/۹ (s, ۱H, CH تiazول); IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۰.

$\text{UV}_{(\text{CH}_3\text{OH})}$, λ_{max} ۳۲۸ nm

۳-۸- روش تهیه ۶-برمو-۳-برومتیل-۷-متیل-۵-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اون (۷۲)

۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-ون (0.005 mol) در حلال کلروفرم (3 ml) در حضور باز تری اتیل آمین (0.01 mol) و (0.02 mol) برم در دمای اتاق، ۳-برومتیل-۵-برمو-۷-متیل تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین ۵-ون (۹۷) را ایجاد کرد که رسوب ایجاد شده با آب کاملاً شسته شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: ۱۴۸°C بهره‌ی واکنش: ۷۸٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, DMSO- d_6): δ ۲/۶ (s, ۳ H, CH_3), ۴/۲ (d, ۲H, CH_2), ۶/۹

(s, ۱H, CH (تiazول); IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۰

UV(CH_3OH) , λ_{max} ۳۲۶ nm

۳-۹- روش تهیه ۵-برمو-۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۳)

۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-ون (۰/۰۰۰۵ mol) در حلال اتانول (۳ml) با

(۰/۰۰۰۱ mol) برم در دمای اتاق ۵-برمو-۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-ون

(۹۸) ایجاد شده با آب کاملاً شسته شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی

ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: ۲۲۵°C بهره‌ی واکنش: ۸۶٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, DMSO- d_6): δ ۲/۱ (t, 1H, CH (استیلنی), ۲/۱۸ (s, ۳H, CH_3),

۳/۹ (d, ۲H, CH_2), ۱۱/۳ (NH), ; IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۰, ۳۲۹۶

۳-۱۰- روش تهیه ۶-متیل-۲-آلیل تیوپیریمیدین ۴-اون (۷۸)

به محلول سدیم (۰/۰۴۳mol) در متانول (۱۰۰ml)، ۶-متیل-۲-تیولوراسیل (۰/۰۳۵mol)

افزوده شد. سپس آلیل بر مید (۰/۰۴ mol) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن

به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. حجم محلول با تبخیر در فشار کم، به نصف کاهش

یافت. پس از اسیدی کردن مخلوط واکنش با استیک اسید ۱۰٪، رسوب جداسازی و در حجم

زیادی از آب متبلور گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به

صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: ۱۲۰°C بهره‌ی واکنش: ۸۶٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz, DMSO- d_6): δ ۲/۳ (s, ۳ H, CH_3), ۳/۸۵ (d, ۲ H, CH_2) (۵/۲ m, ۲ H, CH_2), ۵/۹ (m, ۱ H, CH), ۶/۱ (s, ۱ H, CH); IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۰.

۱۱-۳- روش تهیه ۳- یدو متیل-۲,۳- دی هیدرو ۷H-تiazولو [۳,۲- a]پیریمیدین-۷-اون (۷۹)

۶- متیل -۲-آلیل تیو پیریمیدین ۴-اون (۰/۰۰۰۵ mol) در حلال استونیتریل (۳ ml) در حضور ید (۰/۰۰۱ mol) و باز سدیم هیدروژن کربنات (۰/۰۰۱ mol) به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شده رسوب ایجاد شده صاف و با محلول تیوسولفات سدیم و سپس با آب کاملاً شستشو داده شد. دمای ذوب ، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

دمای ذوب: ۵۵°C بهره‌ی واکنش: ۶۳٪

$^1\text{H NMR}$, (۴۰۰ MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ ۲/۲۵ (s, ۳ H, CH_3), ۳/۱ و ۳/۴۷ (m, ۲ H, CH_2) , ۳/۵ و ۳/۷ (m, ۲ H, CH_2I) , ۴/۳ (m, ۱ H, CH), ۵/۸ (s, ۱ H, تiazولو), IR (KBr, cm^{-1}): ۱۶۴۰. (پیریمیدین CH

۱۲-۳- روش تهیه بنزوایمیدازول -۲- تیون (۸۱)

به مخلوط ارتو فنیلن دی آمین (۰/۰۵ mol) در اتانول (۱۰۰ ml) به آرامی پتاسیم هیدروکسید (۰/۰۵ mol) اضافه شد. تا حل شدن کامل، عمل هم زدن ادامه یافت. سپس کربن دی سولفید (۰/۱ mol) با احتیاط به محلول در حال چرخش اضافه ومخلوط واکنش به مدت سه ساعت رفلاکس شد. حجم محلول را توسط اسید هیدرو کلریک ۱۰٪، اسیدی کرده و رسوب تشکیل شده صاف گردید و در اتانول متبلور شد.

دمای ذوب: 104°C بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

۳-۱۳-روش تهیه ۲-۲-پروپنیل تیو بنزوایمیدازول (۸۲)

بنزوایمیدازول-۲- تیون (۰/۰۱ mol) در اتانول (۳۰ ml) با گرما حل شد. پروپارژیل برمید (۰/۰۱۵ mol) به آرامی به محلول در حال چرخش اضافه و به مدت سه ساعت رفلکس شد. پس از حذف حلال در فشار کم به باقیمانده آب (۵۰ ml) اضافه و مخلوط با آمونیاک ۱۰٪ خنثی گردید. رسوب تشکیل شده صاف و در اتانول متبلور شد.

دمای ذوب: $151-152^{\circ}\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۷۷٪

۳-۱۴-روش تهیه ۳-یدومتیل تiazولو [۲، ۳-a] بنزوایمیدازول (۸۳)

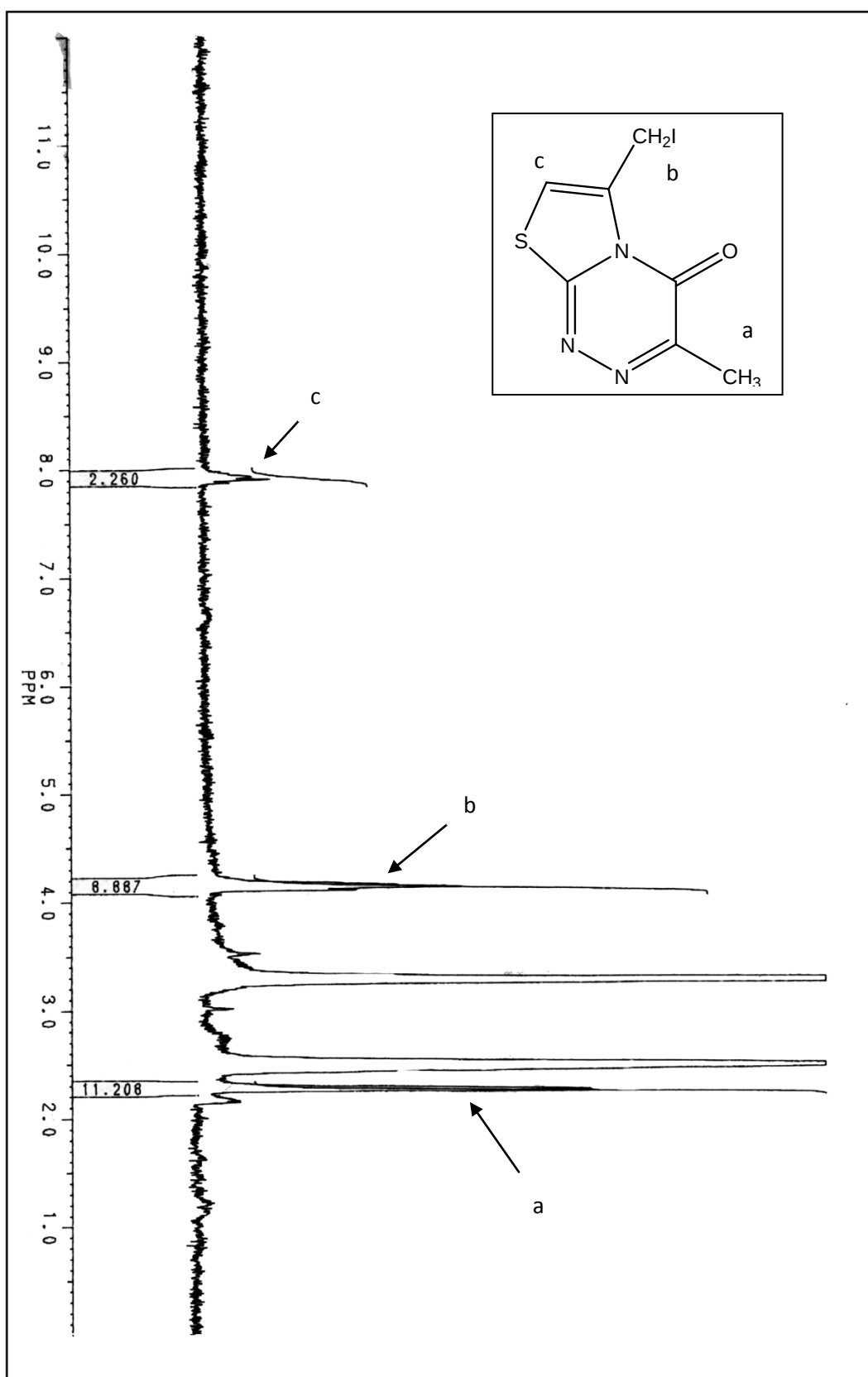
۲- (۲- پروپنیل تیو بنزوایمیدازول (۰/۰۰۰۵ mol) در حلال استونیتریل (۳ ml) در حضور ید (۰/۰۰۱ mol) و باز سدیم هیدروژن کربنات (۰/۰۰۱ mol) به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد، رسوب ایجاد شده صاف و با محلول تیوسولفات سدیم و سپس با آب کاملاً شستشو داده شد. دمای ذوب، و مشخصات طیفی ترکیب سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

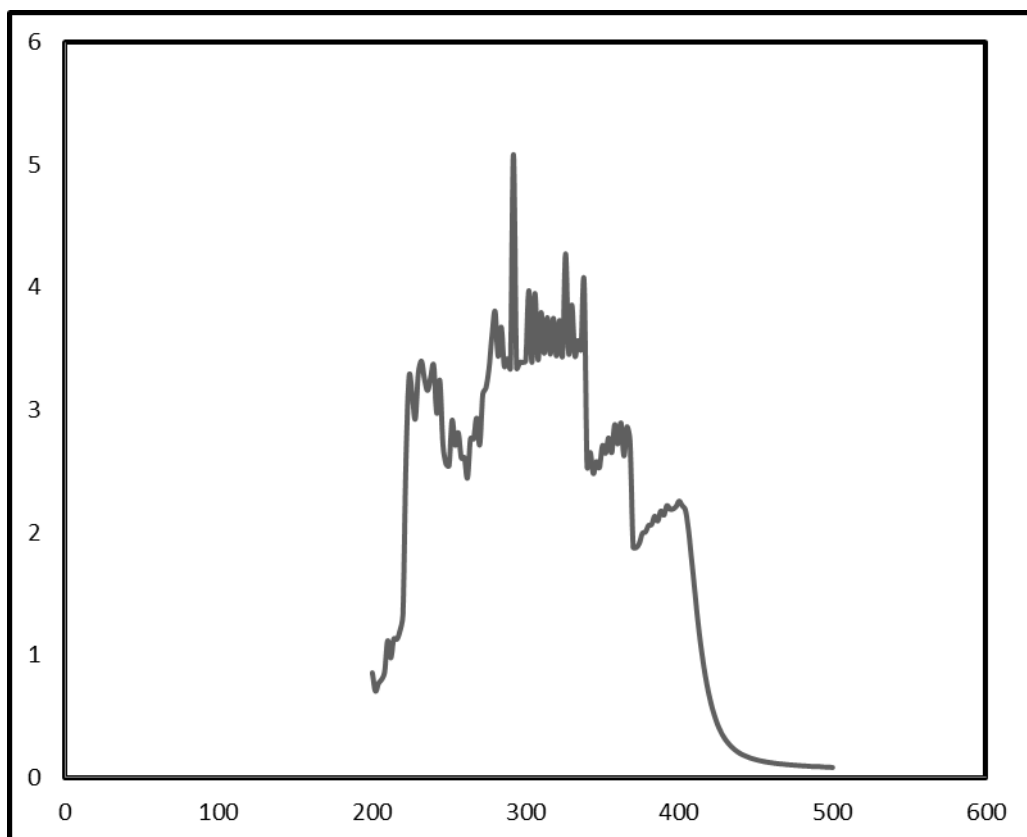
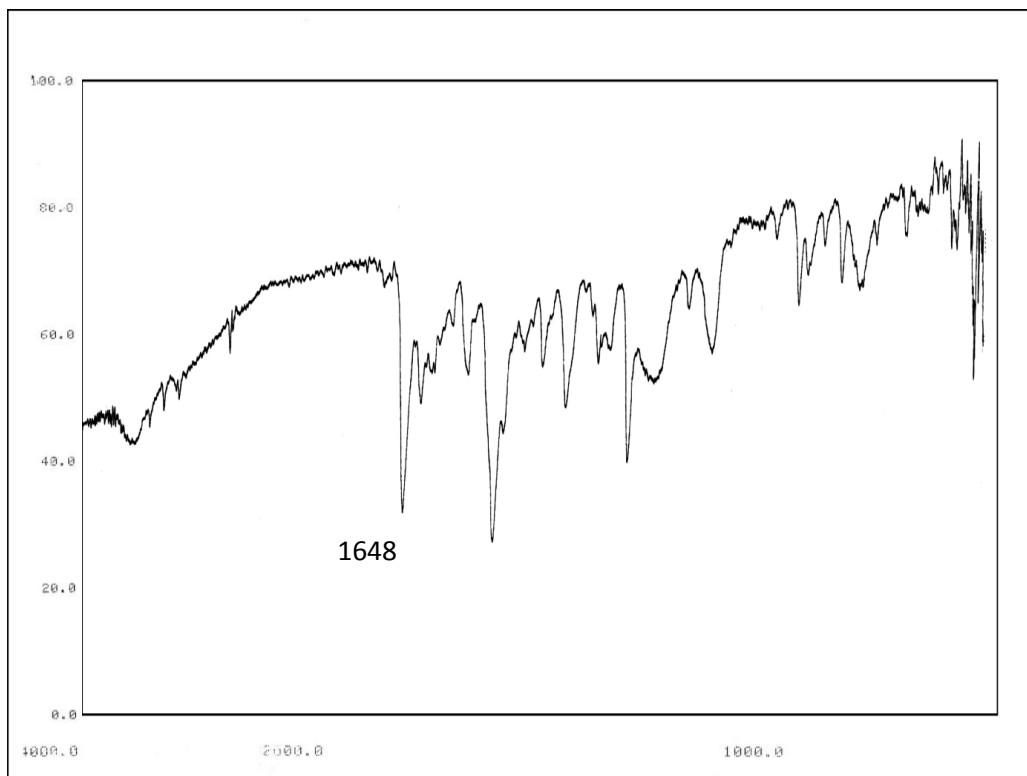
دمای ذوب: 185°C بهره‌ی واکنش: ۷۴٪

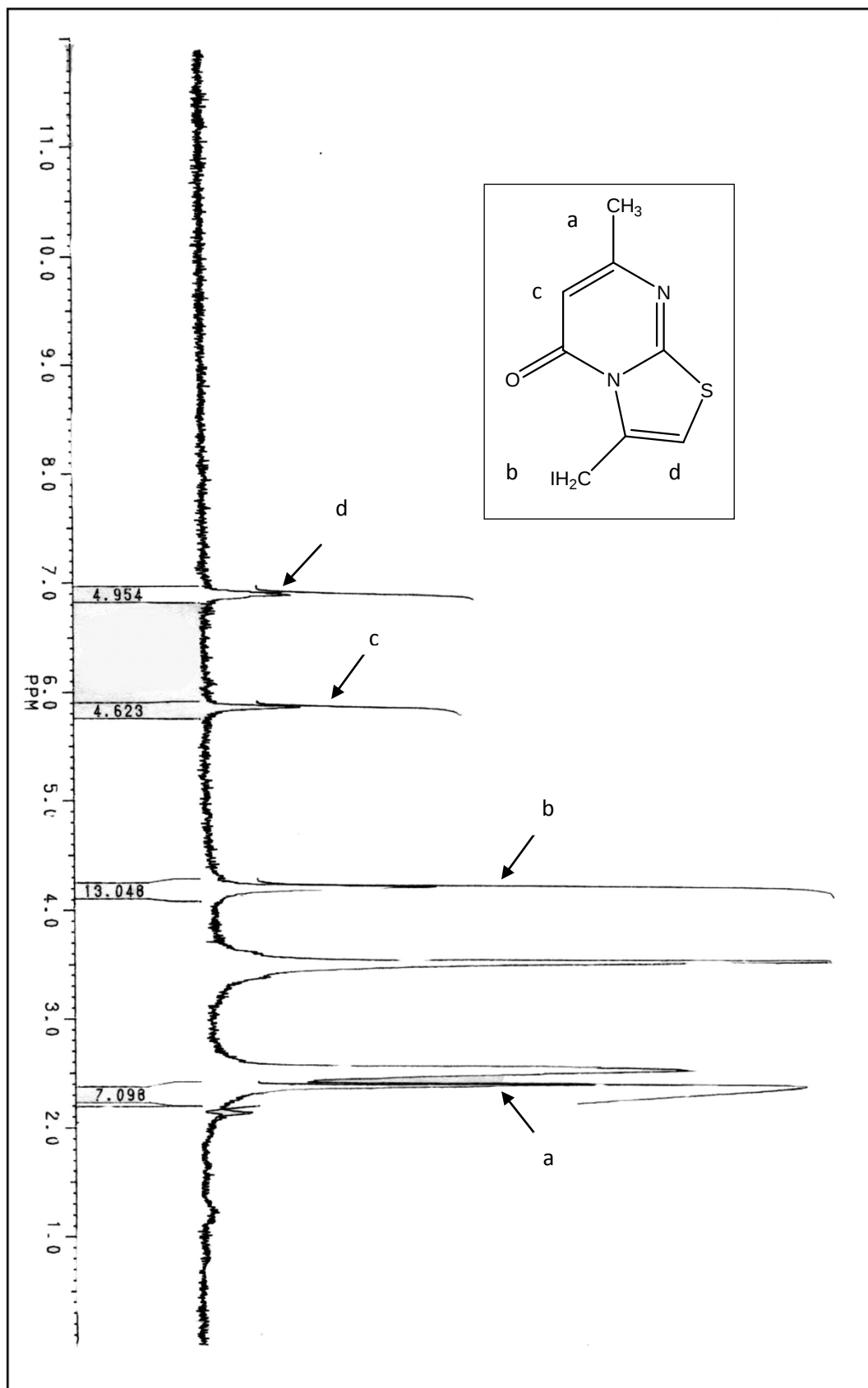
$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz, DMSO- d_6): δ ۴/۷ (d, ۲ H, CH_2), ۷ (t, ۱ H, CH تiazولو),

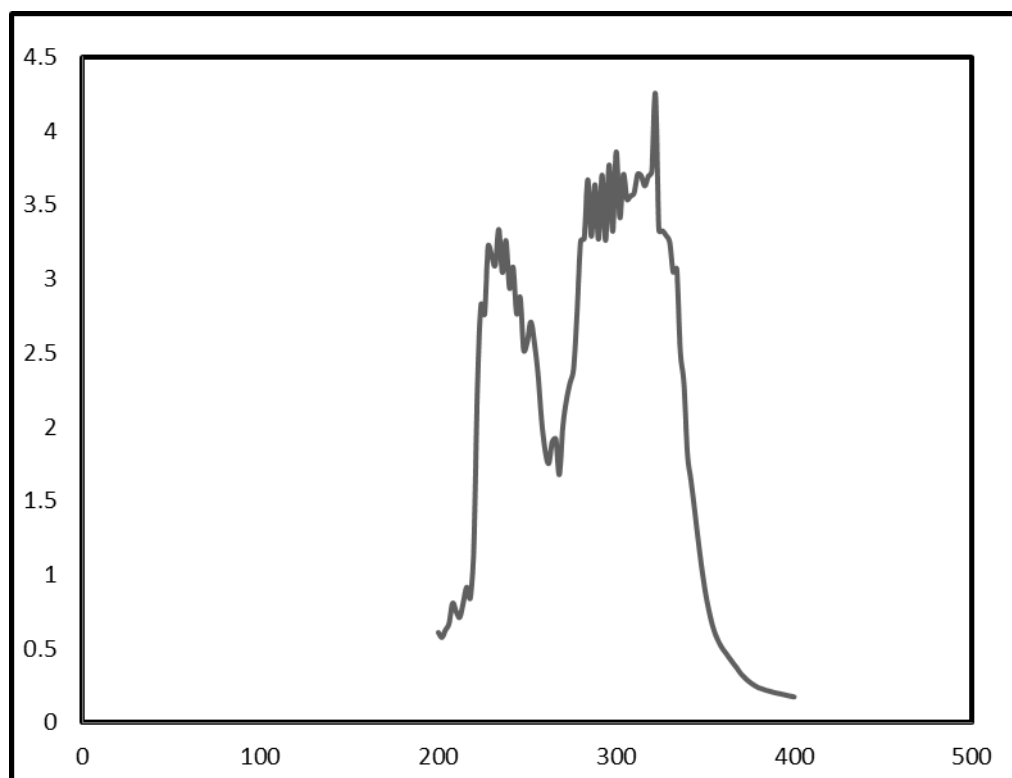
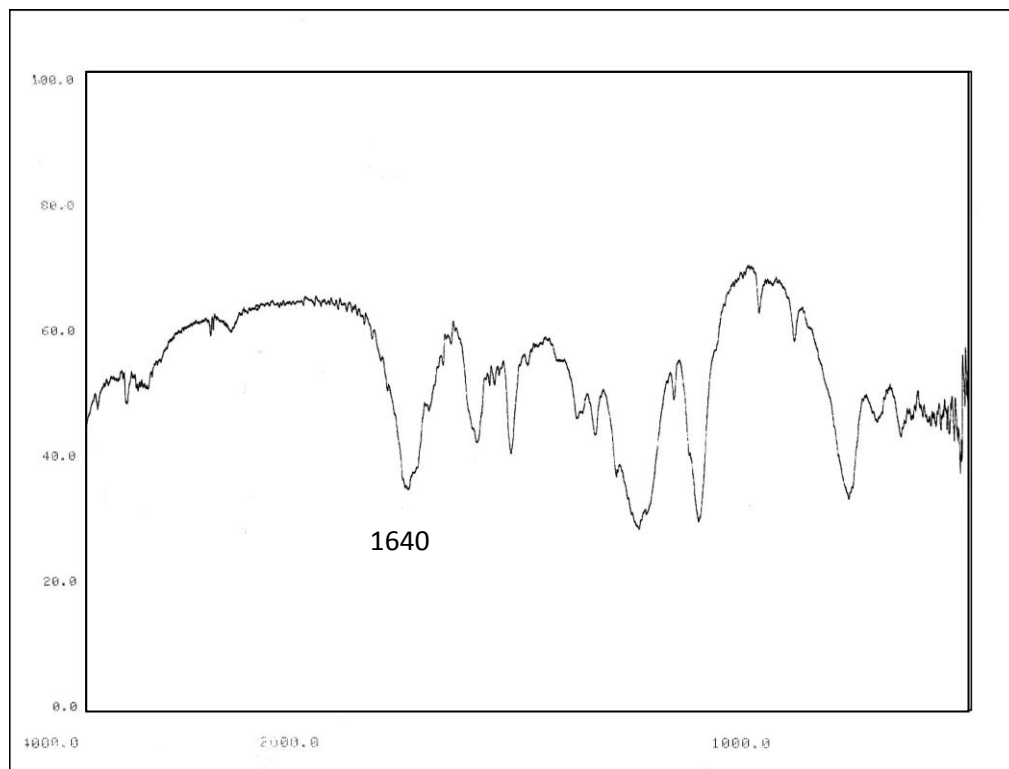
۷/۲-۸/۲ (m, ۴ H, ArH), ; IR (KBr, cm^{-1}):

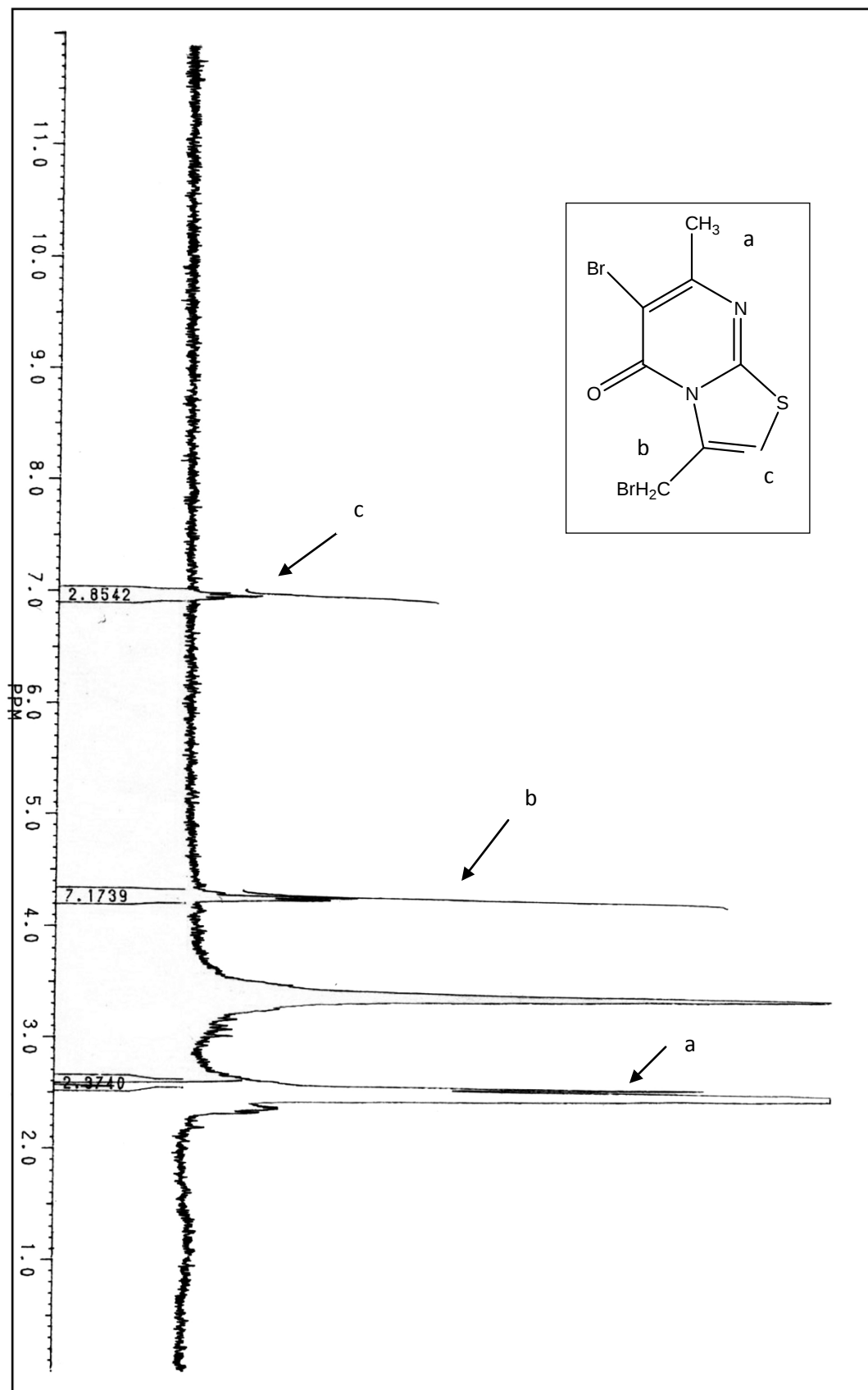
ضمیمہ

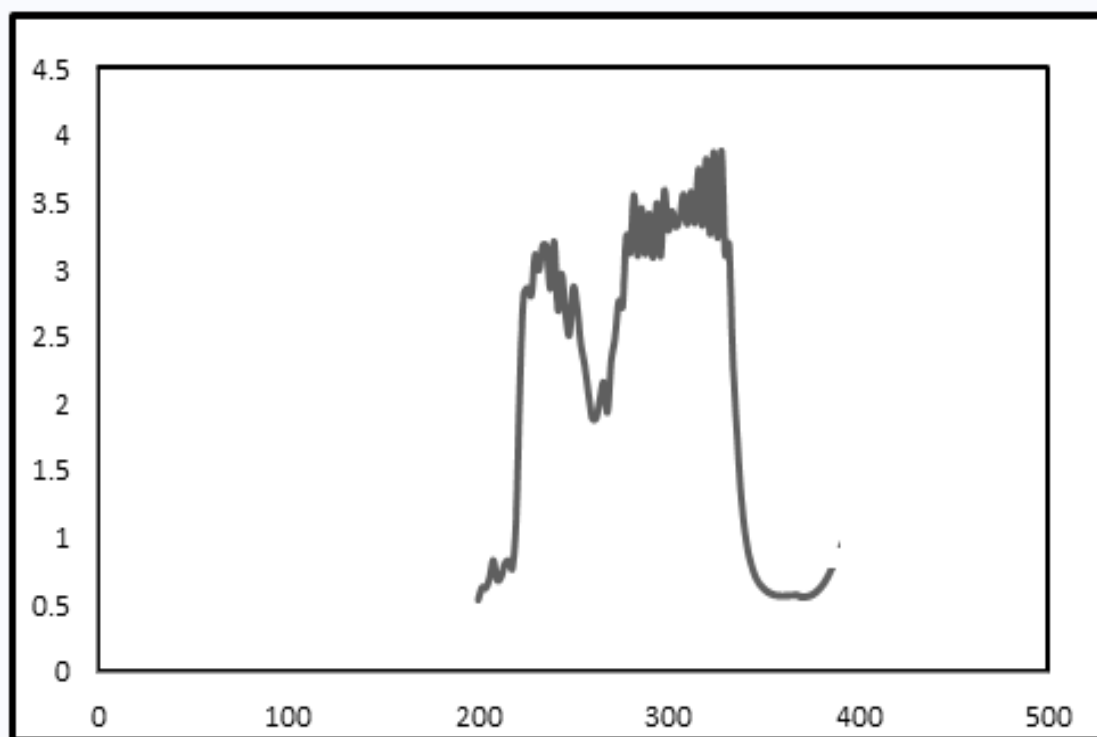
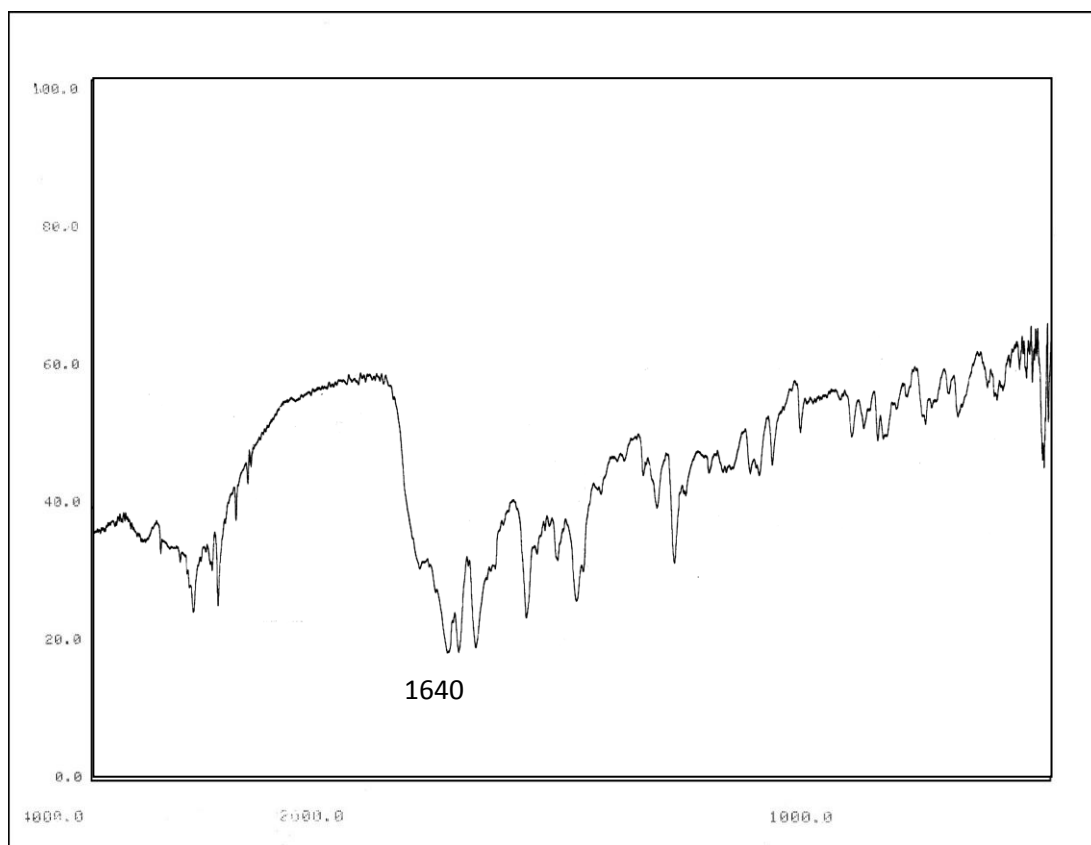


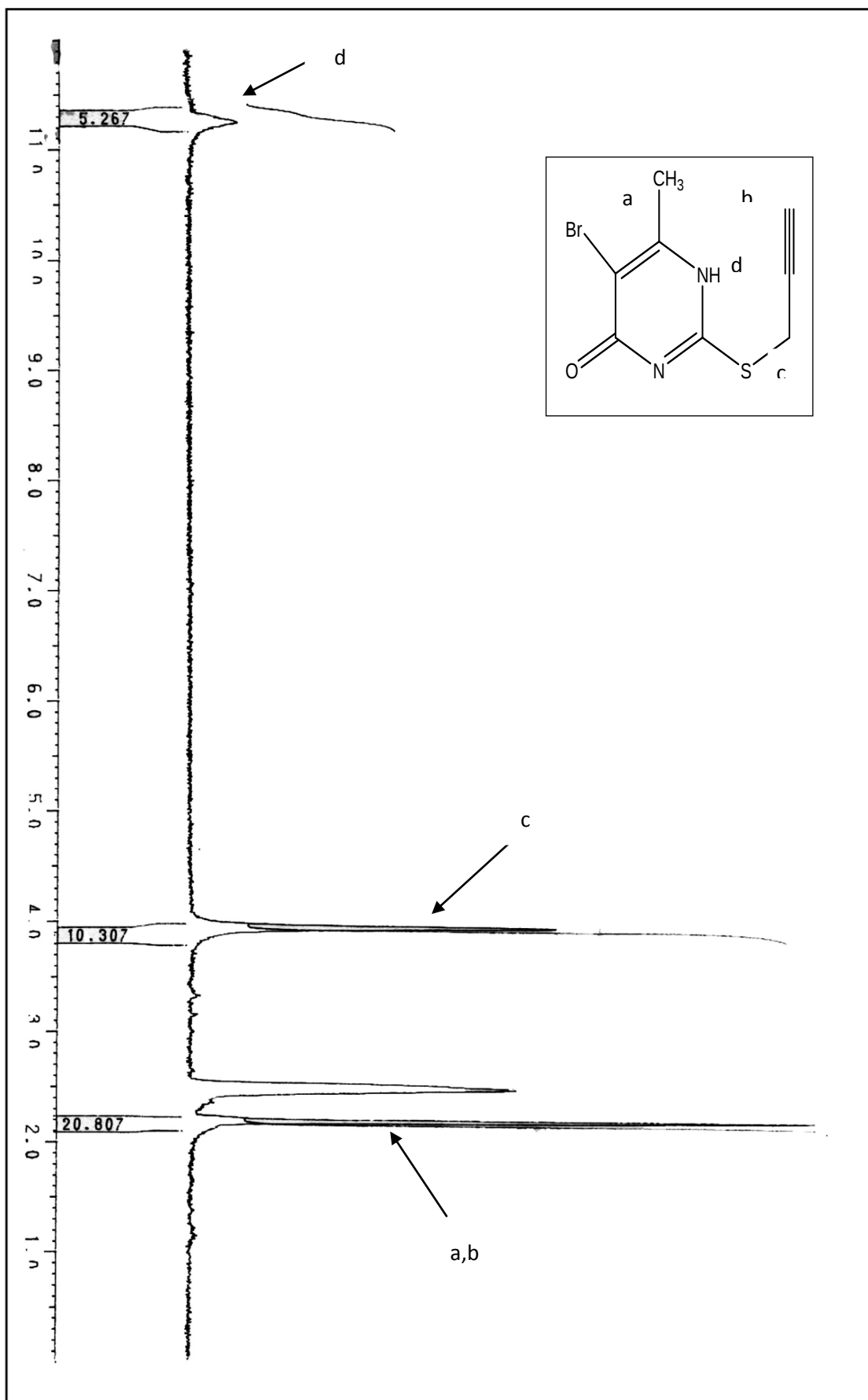


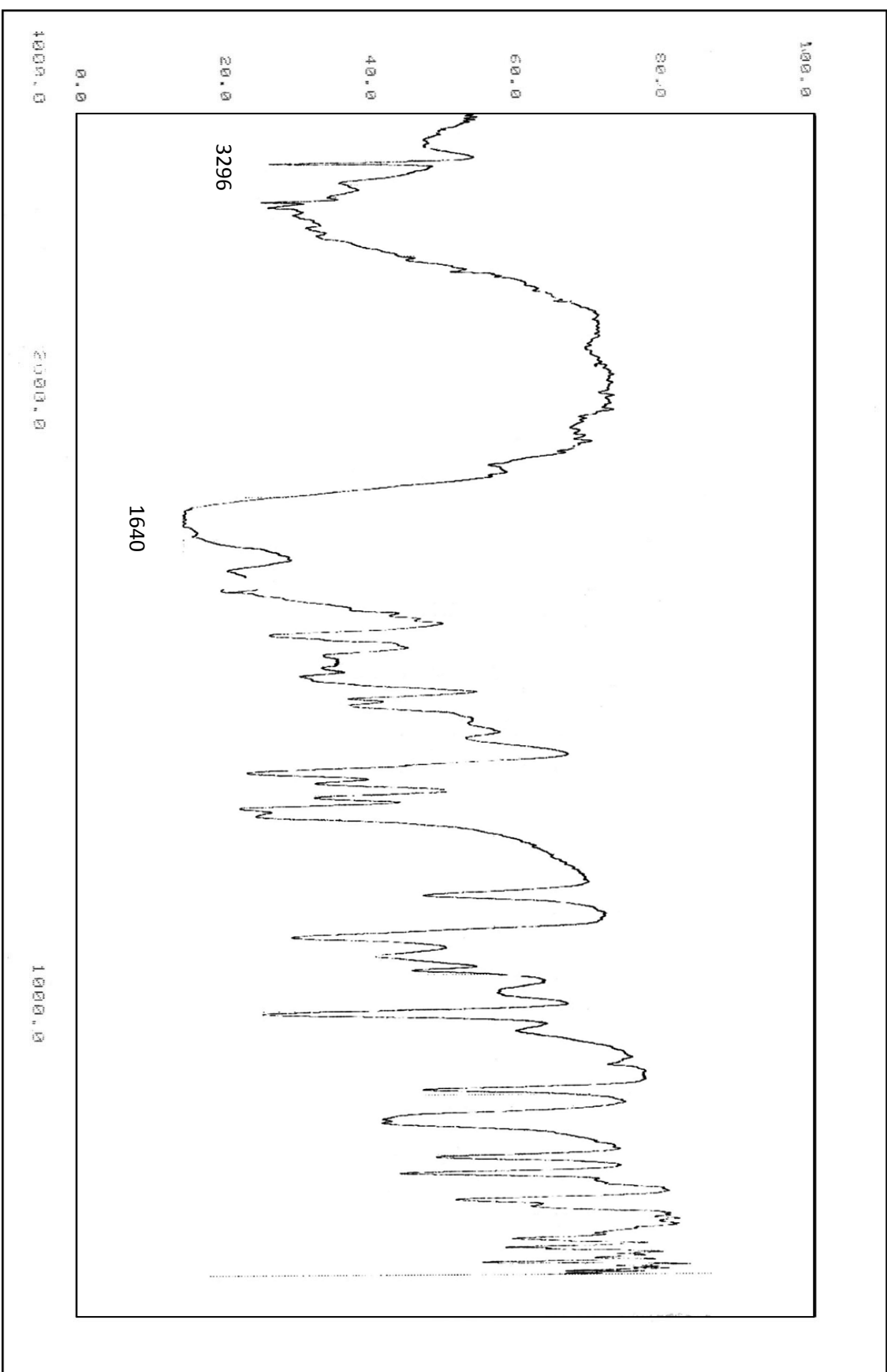




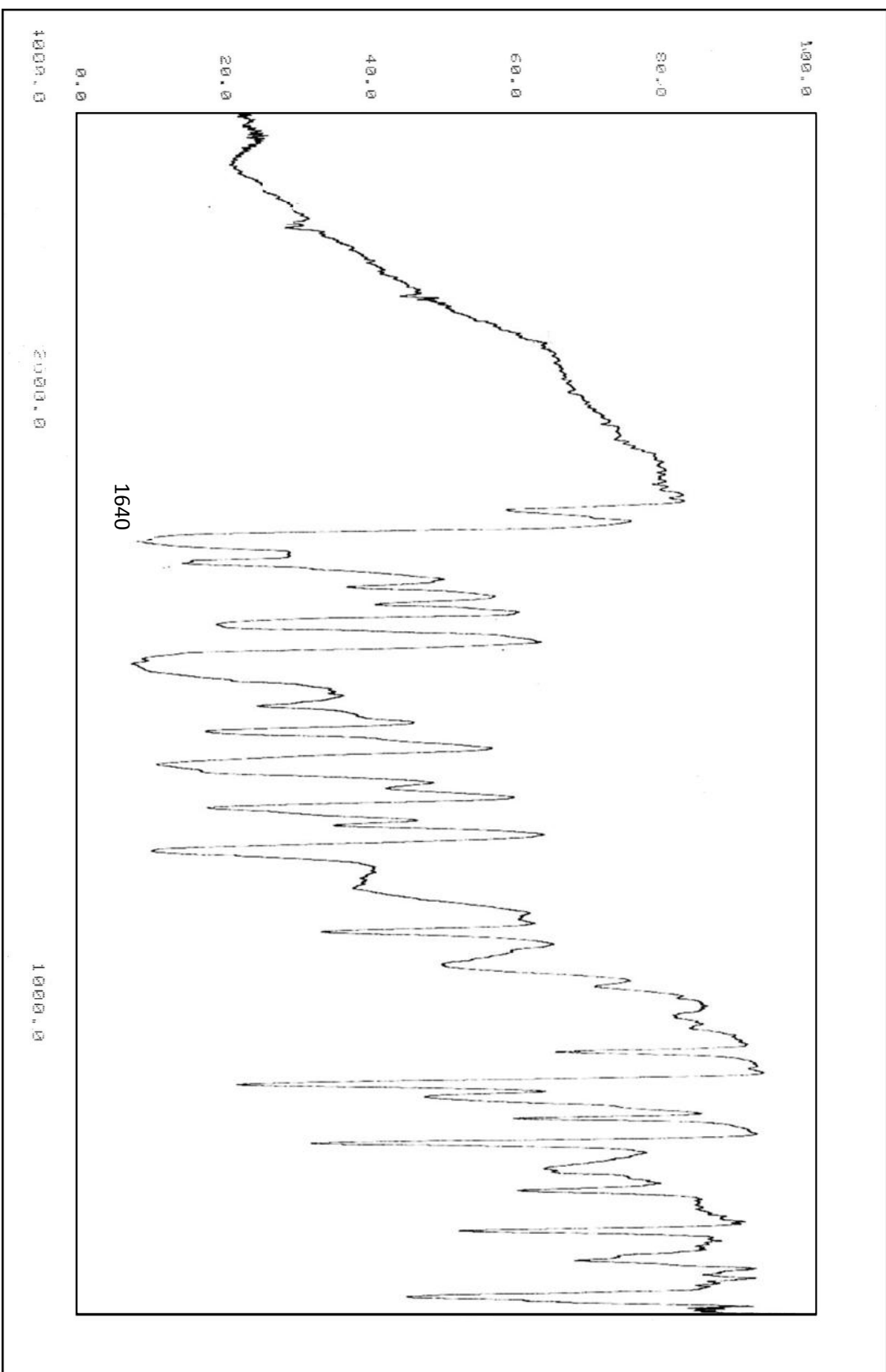


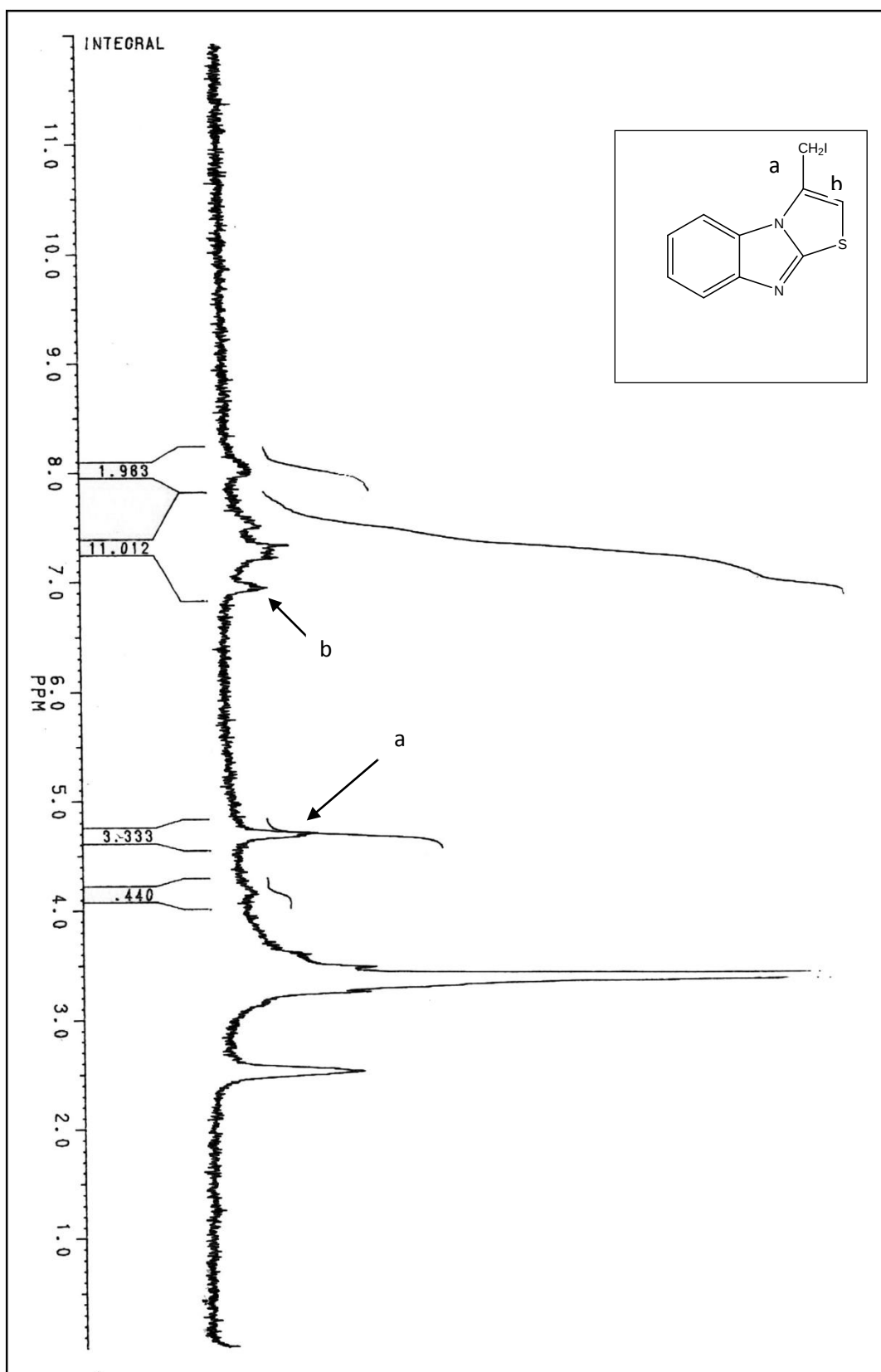


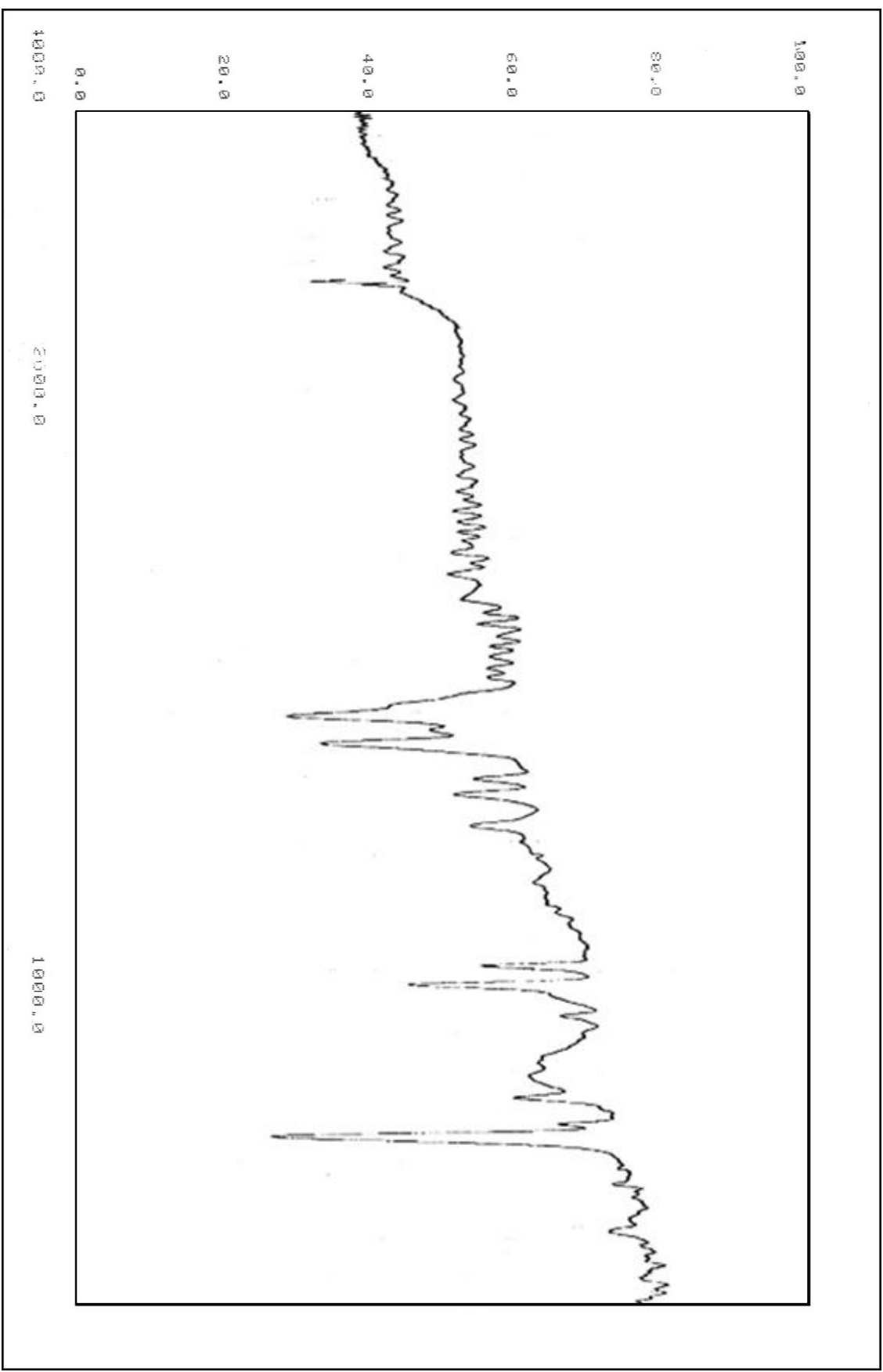












مراجع

- [1]Cardillo, G, Orena,M,Tetrahedron lett. **(1990)**, 46, 3321.
- [2]Khera, G, et al,pharm.sci. **(2007)**, 14, 209.
- [3]Saczewski,j,Brzozowska,Z,Gadaniec,M,Tetrahedron lett.**(2005)**, 61, 5303
- [4]Krasovskii,A.N,et al,Heterocycles.**(1997)**, 87, 717.
- [5]Wolf,L.B, et al, Adv.synth.catal. **(2002)** 344
- [6]Karollin krager, et al, Adv.synth.catal.**(2002)**, 350, 2153
- [7]Pal, M, et al,Tetrahedron lett.**(2003)**, 44, 82
- [8]Cho,C.S, j.organomet, chem.**(2005)**, 690, 4094
- [9]Sum, L.P, wang,synth,j x.commun**(2007)**, 37,8187
- [10]Lokman , H, Chudhury,Tasneen parrin,Tetrahedron lett.**(2011)**, 67, 8213
- [11]Harding ,K.E, Tiner, T.H, Pergamon prss.**(1997)**,4,363
- [12]Ajello, T , Migaglia, chm.Abs.**(1942)**,43,6985
- [13]skaric , V, et al, j.chem.soc.**(1984)**,7,2221
- [14] Tsitska ,M.M , et al, chem.abs.**(1975)**,82,43276
- [15]kim,D.G ,et al, heterocycles.**(1999)**,35,334
- [16]Gatanllin,R.R,et al,russian jornalof organic chemistry.**(2007)**,37,1557
- [17]Koradin,C ,et al,Tetrahedron lett.**(2003)**,59,1571
- [18]Chinchila, R, Najera,c, chem.Rev.**(2007)**107,874
- [19]Allan, F.C, et al, j.chem.**(2012)**,4,57
- [20]Nogvchi. M, et al,Tetrahedron.**(1996)**,52,6581
- [21]Xiaoyxjn, et al, organic chemistry.**(2013)**,78,4065
- [22]Heravi, M.M ,.Bakavoli, M, j.Research in sci.and ind.**(1990)**,28.
- [23]Daunis ,J , et al, soc.chim.**(1972)**,1511
- [24]Heravi,M,iran.g.chem.and chem.Eng. **(1992)**11,8
- [25](a)Herai, M.M, et al,Indiaj.chem.(1978),37,S90 (b)Beheshtiha,r.Sh,etal,Indian j chem.(998)57,694
- [26]Allen, C.F.H, et al,j.org.chem.**(1959)**,24,77

- [27] Heravi, M.M, NaseriAzav, A, Bakavoli, M, J.Sci.I.R.Iran. **(1998)**,9,27.
- [28] Dunwell, D.W, Evans, D, J.Chem.Soc.**(1970)**,20,4
- [29] Heravi, M.M, NaseriAzav, A, Bakavoli, M, J.Sci.I.R.Iran.**(1998)**,9,27.
- [30] Kuznetsova, E.A, et al, Chem.Abs.**(1972)**76,153674
- [31] Bala Subramanian, K.V, enugopalan, B, Tetrahedron Lett**(1974)**2643.

Abstract

In this work, the Halogens are used for synthesis of thiazoloheterocycles. thiazolopyrimidines, thiazolotriazin, thiazolobenzimidazole were synthesized from acetylenic heterocycles and bases in the peresence of halogens in mild condition with high yields.

For this purpose, At first compounds(64), (70), (78), (82) made of thiohetrocyle, after take advantage of iodin(bromin) annular are foming.

For this reaction, acceptable mechanism was presented.the structure of products were established by spectroscopic data (HNMR, UV) analysis.

In conclusion the described method for the synthesis of thizolo hetrocycles is an easy and mild conditions with good to high yields wich can be extended to the synthesis of other heterocyclic compounds.



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of thiazoloheterocycles

M. moradi

Supervisor:

Dr. A. Keyvanloo

Advisor:

Dr.H. Nasr esfahani

Feb.2013